



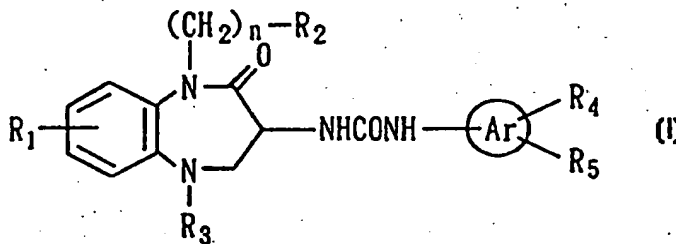
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 243/12, 403/12, 405/12, 409/12, A61K 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/25911</p> <p>(43) 国際公開日 1998年6月18日(18.06.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04534</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月10日(10.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/344498 1996年12月10日(10.12.96) JP 特願平9/156132 1997年5月30日(30.05.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) ゼリア新薬工業株式会社 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋小舟町10番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 篠崎勝雄(SHINOZAKI, Katsuo)(JP/JP) 米田智幸(YONETA, Tomoyuki)(JP/JP) 村田正和(MURATA, Masakazu)(JP/JP) 三浦直良(MIURA, Naoyoshi)(JP/JP) 前田清人(MAEDA, Kiyoto)(JP/JP) 〒360-01 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社 中央研究所内 Saitama, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: 1,5-BENZODIAZEPINE DERIVATIVES

(54)発明の名称 1,5-ベンゾジアゼピン誘導体

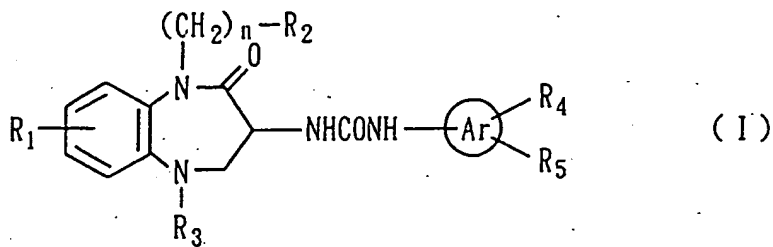
(57) Abstract

1,5-Benzodiazepine derivatives represented by general formula (I), salts thereof, and medicines containing the same as the active ingredient: (wherein R<sub>1</sub> represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or halogeno; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> may be the same or different and each represents hydrogen, alkenyl, alkyl, phenyl, acyl, etc.; and R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> may be the same or different and each represents hydrogen, alkyl, carboxyl, etc.). The compounds have an excellent gastrin and/or CCK-B receptor antagonism and are useful as remedies for gastric ulcer and gastrointestinal movement disorder.



(57) 要約

本発明は、次の一般式 (I)



〔式中、R<sub>1</sub> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示し、R<sub>2</sub> 及びR<sub>3</sub> は同一又は異なって、水素原子、アルケニル基、アルキル基、フェニル基、アシル基等を示し、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基、カルボキシル基等を示す〕

で表されるベンゾジアゼピン誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬に関する。優れたガストリン及び/又はCCK-B受容体拮抗作用を有し、胃潰瘍、消化管運動障害の治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FR	フランス	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	MC	モナコ	TD	チャド
AZ	アゼルバイジャン	EE	エストニア	MD	モルドヴァ	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	EG	エジプト	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BB	バルバドス	GR	ギリシャ	MK	マケドニア共和国	TM	トルクメニスタン
BE	ベルギー	GT	グアテマラ			TR	トルコ
BG	ブルガリア	HN	ホンジュラス	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴリア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CC	ココス諸島	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CL	チリ	JP	日本	NL	オランダ	VN	ベトナム
CO	コロンビア	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタリカ	KR	韓国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LU	ルクセンブルク	SG	シンガポール		
ES	スペイン	RS	セルビア	SI	スロベニア		

## 明 細 書

## 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体

## 技術分野

本発明は、医療分野において重要な1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体に関し、詳しくはガストリン及び／又はCCK-B（コレシストキニン-B）受容体に拮抗する新規な1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体及び前記受容体が関与する疾患の予防・治療剤に関する。

## 背景技術

コレシストキニン（CCK）は十二指腸、空腸粘膜で産生、放出される消化管ホルモンであり、膵液分泌、胆嚢収縮、インスリン分泌刺激などの作用を有することが知られている。CCKは、また、大脳皮質、視床下部、海馬にも高濃度で存在することが知られており、摂食抑制、記憶増強、不安作用などの作用を有することも知られている。一方、ガストリンは胃幽門部に分布するG細胞で産生、放出される消化管ホルモンであり、胃酸分泌作用及び胃幽門部や胆嚢の収縮作用などを有することが知られている。これらCCKとガストリンはC末端の5つのアミノ酸が同一であり、いずれも受容体を介して作用を発現する。CCK受容体は膵臓、胆嚢や腸管などに分布する末梢型のCCK-Aと脳内に分布する中枢型のCCK-Bに分類される。ガストリン受容体とCCK-B受容体は受容体結合実験において類似した性質を示し、相同性が高いことよりCCK-B／ガストリン受容体と呼ばれることもある。これらの受容体、例えばガストリン又はCCK-B受容体拮抗化合物は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、膵炎、Zollinger-Ellison 症候群、空洞G細胞過形成、基底部粘膜過形成、胆嚢炎、胆石発作、消化管運動障害、感応性腸症候群、ある種の腫瘍、摂食障害、不安、パ

ニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、及び退薬症候の治療、予防に有用であると期待されている。また、鎮痛の誘導若しくはオピオイド系薬物による鎮痛誘導の増強などの作用が期待されている（日薬理誌, Vol. 106, 171～180(1995)、Drugs of the Future, Vol. 18, 919～931(1993)、American Journal of Physiology, Vol. 269, G628～G646(1995)、American Journal of Physiology, Vol. 259, G184～G190(1990)、European journal of Pharmacology, 261, 257～263(1994)、Trends in Pharmacological Science, Vol. 15, 65～66(1994)）。

既にガストリン受容体拮抗剤としては、胃潰瘍、胃炎の治療薬としてプログルミドが知られている。しかし、プログルミドはガストリン又はCCK-B受容体に対する親和性はかなり低いものであり、その治療効果も弱いものである。また、L-364, 718（ディバゼパイド、特開昭61-63666号公報）、L-365, 260（特開昭63-238069号公報）等の一部の1, 4-ベンゾジアゼピン誘導体がCCK-A受容体拮抗作用又はCCK-B受容体拮抗作用を示すことが報告されている。さらにCCK-B受容体拮抗作用の強い化合物がペントガストリン刺激による胃酸分泌を抑制することが開示されている（国際特許公開WO94/438号公報、国際特許公開WO95/18110号公報）が、生体に投与した場合必ずしも満足のいくものではなく、また臨床適応可能なガストリン又はCCK-B受容体拮抗剤は未だ提供されていない。

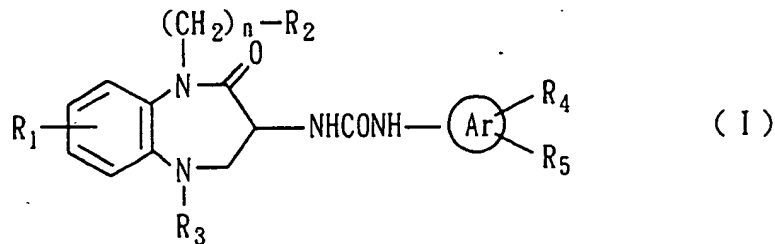
ガストリン又はコレシストキニン受容体と強力に結合しうる化合物は、消化管及び中枢神経系における、それぞれの受容体に関与する疾患の予防・治療に期待される。

#### 発明の開示

本発明者らは、かかる実情において上記問題点を解決すべく鋭意検討した結果、

一部の 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体が強いガストリン及び/又は CCK-B 受容体拮抗作用並びに強い胃酸分泌抑制作用を有し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、次の一般式 (I)

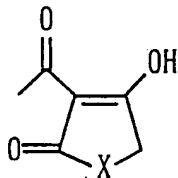


[式中、

R<sub>1</sub> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示し；  
 R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は同一又は異なって水素原子、低級アルケニル基、ハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、モノ若しくはジ低級アルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、基-CH(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub> は低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルコキシアルキル基、炭素数 7~10 の縮合環を有する飽和若しくは不飽和炭化水素基又は置換基を有していてもよいフェニル若しくは複素環基を示し、R<sub>7</sub> は水素原子又は低級アルキル基を示す)、又は-CO-R<sub>8</sub> (ここで、R<sub>8</sub> はハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルコキシアルキル基、アダマンチル基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基若しくは複素環基、又は基-N(R<sub>9</sub>)R<sub>10</sub> (ここで、R<sub>9</sub> 及び R<sub>10</sub> は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノアルキル基、フェニル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す)を示す)を示し；

R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子が置換していてもよ

い低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキル基、アミノ基、ニトロ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノカルボニル基、ヒドロシアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基、テトラゾリル基、4-オキソオキサジアゾリニル基、下式



(式中、Xは酸素原子又は硫黄原子を示す)

で示される基、又は基-Y-COOR<sub>11</sub> (ここで、Yは単結合、アルキレン、-O-アルキレン、-S-アルキレン、-SO-アルキレン、-CONH-又はCONH-アルキレンを示し、R<sub>11</sub>は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を示す)を示し；

Arは、芳香族炭化水素又は芳香族複素環を示し；

nは0～2の整数を示す]

で表される1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は上記化合物(I)を有効成分とする医薬を提供するものである。

更に本発明は、上記化合物(I)と薬学的担体とを含有する医薬組成物を提供するものである。

更にまた、本発明は、上記化合物(I)の医薬としての使用を提供するものである。

更にまた本発明は、上記化合物(I)の有効量をヒトを含む哺乳動物に投与することを特徴とするガストリン受容体及び/又はコレシストキニン(CCK)-B受容体が関与する疾病の予防・治療方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明において「低級」とは、炭素数1～8の直鎖、分枝状又は環状の炭素鎖を意味する。ここで、低級で示される「環状」の場合には炭素数3～8の単環のものを意味する。

したがって、「低級アルキル基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、1-メチルシクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロブチル基、2-メチルシクロブチル基、3-メチルシクロブチル基、シクロブチルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、(2-メチルプロピル)メチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-メチル-1-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、シクロヘプチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、2-プロピルペンチル基、3, 3, 4-トリメチルペンチル基、3, 4, 4-トリメ

チルペンチル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルブチル基、2, 2, 3, 3-テトラメチルブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

本発明において、「低級アルコキシ基」とは、炭素数1~8の直鎖、分枝状又は環状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロブトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、1-メチルシクロプロポキシ基、2-メチルシクロプロポキシ基、ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、シクロペンチルオキシ基、1-メチルシクロブトキシ基、2-メチルシクロブトキシ基、3-メチルシクロブトキシ基、シクロブチルメトキシ基、1-シクロプロピルエトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、(1-メチルシクロプロピル)メトキシ基、(2-メチルプロピル)メトキシ基、ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-メチル-1-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、2-メチルヘキシルオキシ基、2-メチルヘキシルオキシ基、4-メチルヘキシルオキシ基、5-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、2-エチルペンチルオキシ基、3-エチルペンチルオキシ基、1-プロピルブチルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-メチルヘプチルオキシ基、3-メチ



ルヘブチルオキシ基、4-メチルヘブチルオキシ基、5-メチルヘブチルオキシ基、6-メチルヘブチルオキシ基、1-エチルヘキシルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、3-エチルヘキシルオキシ基、4-エチルヘキシルオキシ基、1-プロピルペンチルオキシ基、2-プロピルペンチルオキシ基、3, 3, 4-トリメチルペンチルオキシ基、3, 4, 4-トリメチルペンチルオキシ基、1, 1, 2, 2-テトラメチルブチルオキシ基、2, 2, 3, 3-テトラメチルブチルオキシ基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられる。

本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

本発明において「低級アルケニル基」とは、炭素数2~8の、二重結合を1個持つ直鎖、分枝状又は環状の炭素鎖を意味する。

したがって、「低級アルケニル基」としては、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1, 2-ジメチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1, 2-ジメチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1-ヘブテニル基、2-ヘブテニル基、3-ヘブテニル基、4-ヘブテニル基、5-ヘブテニル基、6-ヘブテニル基、1-オクテニル基、2-オクテニル基、3-オクテニル基、4-オクテニル基、5-オクテニル

基、6-オクテニル基、7-オクテニル基、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル基、1,2-ジメチル-1-ブテニル基、1,3-ジメチル-1-ブテニル基、2,3-ジメチル-1-ブテニル基、1,2-ジメチル-2-ブテニル基、1,3-ジメチル-2-ブテニル基、2,3-ジメチル-2-ブテニル基、1,2-ジメチル-3-ブテニル基、1,3-ジメチル-3-ブテニル基、2,3-ジメチル-3-ブテニル基、2-シクロヘキセン-1-イル基、3-シクロヘキセン-1-イル基、2-シクロヘプテン-1-イル基、2-シクロオクテン-1-イル基、2-シクロペンテン-1-イル基等が挙げられる。

本発明において、「ハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基」とは、ハロゲン原子が結合していない低級アルキル基又はハロゲン原子が1乃至3個結合している低級アルキル基をいう。ここで、「ハロゲン原子」及び「低級アルキル基」とは、それぞれ前記「ハロゲン原子」及び「低級アルキル基」をいう。

「低級アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基に低級アルキル基が結合して成る基をいい、「低級アルキルスルホニルアミノカルボニル基」とは、前記「低級アルキルスルホニル基」が1個結合したアミノカルボニル基を意味し、「モノ若しくはジ低級アルコキシアルキル基」とは、前記「低級アルコキシ基」が1又は2個置換した低級アルキル基を意味する。したがって、「モノ若しくはジ低級アルコキシアルキル基」としては、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、シクロプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、sec-ブトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、シクロブトキシメチル基、シクロプロピルメトキシメチル基、1-メチルシクロプロポキシメチル基、2-メチルシクロプロポキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、1-メチルブトキシメチル基、2-メチルブトキシメチル基、イソペンチルオキシメチル基、tert-ペンチルオキシメチル基、1,2-ジメチルプロポキシメチル基、ネオペンチルオキシメチル基、1-エチ

ルプロポキシメチル基、シクロペンチルオキシメチル基、1-メチルシクロブトキシメチル基、2-メチルシクロブトキシメチル基、3-メチルシクロブトキシメチル基、シクロブチルメトキシメチル基、1-シクロプロピルエトキシメチル基、2-シクロプロピルエトキシメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メトキシメチル基、(2-メチルプロピル)メトキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、1-メチルペンチルオキシメチル基、2-メチルペンチルオキシメチル基、3-メチルペンチルオキシメチル基、イソヘキシルオキシメチル基、1-エチルブトキシメチル基、2-エチルブトキシメチル基、1, 1-ジメチルブトキシメチル基、1, 2-ジメチルブトキシメチル基、1, 3-ジメチルブトキシメチル基、2, 2-ジメチルブトキシメチル基、2, 3-ジメチルブトキシメチル基、3, 3-ジメチルブトキシメチル基、1-メチル-1-エチルプロポキシメチル基、1-エチル-2-メチルプロポキシメチル基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシメチル基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシメチル基、シクロヘキシルオキシメチル基、ジメトキシメチル基、ジエトキシメチル基、ジプロポキシメチル基、ジイソプロポキシメチル基、ジシクロプロポキシメチル基、ジブトキシメチル基、ジイソブトキシメチル基、ジsec-ブトキシメチル基、ジtert-ブトキシメチル基、ジシクロブトキシメチル基、ジ(シクロプロピルメトキシ)メチル基、ジ(1-メチルシクロプロポキシ)メチル基、ジ(2-メチルシクロプロポキシ)メチル基、ジペンチルオキシメチル基、ジ(1-メチルブトキシ)メチル基、ジ(2-メチルブトキシ)メチル基、ジイソペンチルオキシメチル基、ジtert-ペンチルオキシメチル基、ジ(1, 2-ジメチルプロポキシ)メチル基、ジネオペンチルオキシメチル基、ジ(1-エチルプロポキシ)メチル基、ジシクロペンチルオキシメチル基、ジ(1-メチルシクロブトキシ)メチル基、ジ(2-メチルシクロブトキシ)メチル基、ジ(3-メチルシクロブトキシ)メチル基、ジ(シクロブチルメトキシ)メチル基、ジ(1-シクロプロピルエトキシ)メチル基、ジ(2-シクロプロピルエトキシ)メチル基、ジ[(1-メチルシクロブ

ロピル) メトキシ] メチル基、ジ [(2-メチルプロピル) メトキシ] メチル基、ジヘキシルオキシメチル基、1-メチルペンチルオキシメチル基、2-メチルペンチルオキシメチル基、ジ(3-メチルペンチルオキシ) メチル基、ジイソヘキシルオキシメチル基、ジ(1-エチルブトキシ) メチル基、ジ(2-エチルブトキシ) メチル基、ジ(1, 1-ジメチルブトキシ) メチル基、ジ(1, 2-ジメチルブトキシ) メチル基、ジ(1, 3-ジメチルブトキシ) メチル基、ジ(2, 2-ジメチルブトキシ) メチル基、ジ(2, 3-ジメチルブトキシ) メチル基、ジ(3, 3-ジメチルブトキシ) メチル基、ジ(1-メチル-1-エチルプロポキシ) メチル基、ジ(1-エチル-2-メチルプロポキシ) メチル基、ジ(1, 1, 2-トリメチルプロポキシ) メチル基、ジ(1, 2, 2-トリメチルプロポキシ) メチル基、ジシクロヘキシルオキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メトキシプロポキシメチル基、メトキシイソプロポキシメチル基、メトキシシクロプロポキシメチル基、メトキシブトキシメチル基、メトキシイソブトキシメチル基、メトキシsec-ブトキシメチル基、メトキシtert-ブトキシメチル基、エトキシプロポキシメチル基、エトキシイソプロポキシメチル基、エトキシシクロプロポキシメチル基、エトキシブトキシメチル基、エトキシイソブトキシメチル基、エトキシsec-ブトキシメチル基、エトキシtert-ブトキシメチル基、プロポキシイソプロポキシメチル基、プロポキシシクロプロポキシメチル基、プロポキシブトキシメチル基、プロポキシイソブトキシメチル基、プロポキシsec-ブトキシメチル基、プロポキシtert-ブトキシメチル基、イソプロポキシシクロプロポキシメチル基、イソプロポキシブトキシメチル基、イソプロポキシイソブトキシメチル基、イソプロポキシsec-ブトキシメチル基、イソプロポキシtert-ブトキシメチル基、シクロプロポキシブトキシメチル基、シクロプロポキシイソブトキシメチル基、シクロプロポキシsec-ブトキシメチル基、シクロプロポキシtert-ブトキシメチル基、ブトキシsec-ブトキシメチル基、ブトキシtert-ブトキシメチル基、イソブトキシsec-ブトキシメチル基、イソブトキシtert-

プトキシメチル基、sec-プトキシtert-プトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、シクロプロポキシエチル基、プトキシエチル基、イソプトキシエチル基、sec-プトキシエチル基、tert-プトキシエチル基、シクロプトキシエチル基、シクロプロピルメトキシエチル基、1-メチルシクロプロポキシエチル基、2-メチルシクロプロポキシエチル基、ペンチルオキシエチル基、1-メチルプトキシエチル基、2-メチルプトキシエチル基、イソペンチルオキシエチル基、tert-ペンチルオキシエチル基、1, 2-ジメチルプロポキシエチル基、ネオペンチルオキシエチル基、1-エチルプロポキシエチル基、シクロペンチルオキシエチル基、1-メチルシクロプトキシエチル基、2-メチルシクロプトキシエチル基、3-メチルシクロプトキシエチル基、シクロブチルメトキシエチル基、1-シクロプロピルエトキシエチル基、2-シクロプロピルエトキシエチル基、(1-メチルシクロプロピル)メトキシエチル基、(2-メチルプロピル)メトキシエチル基、ヘキシルオキシエチル基、1-メチルペンチルオキシエチル基、2-メチルペンチルオキシエチル基、3-メチルペンチルオキシエチル基、イソヘキシルオキシエチル基、1-エチルプトキシエチル基、2-エチルプトキシエチル基、1, 1-ジメチルプトキシエチル基、1, 2-ジメチルプトキシエチル基、1, 3-ジメチルプトキシエチル基、2, 2-ジメチルプトキシエチル基、2, 3-ジメチルプトキシエチル基、3, 3-ジメチルプトキシエチル基、1-メチル-1-エチルプロポキシエチル基、1-エチル-2-メチルプロポキシエチル基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシエチル基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシエチル基、シクロヘキシルオキシエチル基、ジメトキシエチル基、ジエトキシエチル基、ジプロポキシエチル基、ジイソプロポキシエチル基、ジシクロプロポキシエチル基、ジプトキシエチル基、ジイソプトキシエチル基、ジsec-プトキシエチル基、ジtert-プトキシエチル基、ジシクロプトキシエチル基、ジ(シクロプロピルメトキシ)エチル基、ジ(1-メチルシクロプロポキシ)エチル基、ジ(2-メチル

シクロプロポキシ) エチル基、ジペンチルオキシエチル基、ジ(1-メチルブトキシ) エチル基、ジ(2-メチルブトキシ) エチル基、ジイソペンチルオキシエチル基、ジtert-ペンチルオキシエチル基、ジ(1, 2-ジメチルプロポキシ) エチル基、ジネオペンチルオキシエチル基、ジ(1-エチルプロポキシ) エチル基、ジシクロペンチルオキシエチル基、ジ(1-メチルシクロブトキシ) エチル基、ジ(2-メチルシクロブトキシ) エチル基、ジ(3-メチルシクロブトキシ) エチル基、ジ(シクロブチルメトキシ) エチル基、ジ(1-シクロプロピルエトキシ) エチル基、ジ(2-シクロプロピルエトキシ) エチル基、ジ[(1-メチルシクロプロピル) メトキシ] エチル基、ジ[(2-メチルプロピル) メトキシ] エチル基、ジヘキシルオキシエチル基、1-メチルペンチルオキシエチル基、2-メチルペンチルオキシエチル基、ジ(3-メチルペンチルオキシ) エチル基、ジイソヘキシルオキシエチル基、ジ(1-エチルブトキシ) エチル基、ジ(2-エチルブトキシ) エチル基、ジ(1, 1-ジメチルブトキシ) エチル基、ジ(1, 2-ジメチルブトキシ) エチル基、ジ(1, 3-ジメチルブトキシ) エチル基、ジ(2, 2-ジメチルブトキシ) エチル基、ジ(2, 3-ジメチルブトキシ) エチル基、ジ(3, 3-ジメチルブトキシ) エチル基、ジ(1-メチル-1-エチルプロポキシ) エチル基、ジ(1-エチル-2-メチルプロポキシ) エチル基、ジ(1, 1, 2-トリメチルプロポキシ) エチル基、ジ(1, 2, 2-トリメチルプロポキシ) エチル基、ジシクロヘキシルオキシエチル基、メトキシエトキシエチル基、メトキシプロポキシエチル基、メトキシイソプロポキシエチル基、メトキシシクロプロポキシエチル基、メトキシブトキシエチル基、メトキシイソブトキシエチル基、メトキシsec-ブトキシエチル基、メトキシtert-ブトキシエチル基、メトキシペンチルオキシエチル基、メトキシヘキシルオキシエチル基、エトキシプロポキシエチル基、エトキシイソプロポキシエチル基、エトキシシクロプロポキシエチル基、エトキシブトキシエチル基、エトキシイソブトキシエチル基、エトキシsec-ブトキシエチル基、エトキシtert-ブトキシエチル基、エ

トキシペンチルオキシエチル基、エトキシヘキシルオキシエチル基、プロポキシイソプロポキシエチル基、プロポキシシクロプロポキシエチル基、プロポキシブトキシエチル基、プロポキシイソブトキシエチル基、プロポキシsec-ブトキシエチル基、プロポキシtert-ブトキシエチル基、プロポキシペンチルオキシエチル基、プロポキシヘキシルオキシエチル基、イソプロポキシシクロプロポキシエチル基、イソプロポキシブトキシエチル基、イソプロポキシイソブトキシエチル基、イソプロポキシsec-ブトキシエチル基、イソプロポキシtert-ブトキシエチル基、イソプロポキシペンチルオキシエチル基、イソプロポキシヘキシルオキシエチル基、シクロプロポキシブトキシエチル基、シクロプロポキシイソブトキシエチル基、シクロプロポキシsec-ブトキシエチル基、シクロプロポキシtert-ブトキシエチル基、シクロプロポキシペンチルオキシエチル基、シクロプロポキシヘキシルオキシエチル基、ブトキシsec-ブトキシエチル基、ブトキシtert-ブトキシエチル基、ブトキシペンチルオキシエチル基、ブトキシヘキシルオキシエチル基、イソブトキシsec-ブトキシエチル基、イソブトキシtert-ブトキシエチル基、イソブトキシペンチルオキシエチル基、イソブトキシヘキシルオキシエチル基、sec-ブトキシtert-ブトキシエチル基等が挙げられる。

「置換基を有していてもよいフェニル基」とは、無置換のフェニル基又は置換基が1若しくは2個結合しているフェニル基を示し、「置換基を有していてもよい複素環基」とは、無置換の複素環基又は置換基が1若しくは2個結合している5乃至6員環の複素環基をいう。ここで、「置換基」としては、前記「低級アルキル基」、前記「低級アルコキシ基」、前記「ハロゲン原子」、アミノ基、ニトロ基等が挙げられ、「複素環基」としては、ピリジル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、フリル基、チエニル基等が挙げられる。

「炭素数7~10の縮合環を有する飽和又は不飽和炭化水素基」としては、ビスクロ型炭化水素基又はトリシクロ型炭化水素基が挙げられ、具体的にはアダマンチル基、ビスクロ[3.1.1]ヘプタニル基、ビスクロ[3.1.1]ヘブ

テニル基、6, 6-ジメチル-ビスクロ [3, 1, 1] ヘプタン-2-イル基、6, 6-ジメチル-ビスクロ [3, 1, 1] ヘプター-2-エン-2-イル基等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル基」とは、ヒドロキシ基が1個置換した前記低級アルキル基を意味する。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、低級アルキル基が1又は2個置換したアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロプロピルメチルアミノ基、1-メチルシクロプロピルアミノ基、2-メチルシクロプロピルアミノ基、ペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、1-メチルシクロブチルアミノ基、2-メチルシクロブチルアミノ基、3-メチルシクロブチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、1-シクロプロピルエチルアミノ基、2-シクロプロピルエチルアミノ基、(1-メチルシクロプロピル)メチルアミノ基、(2-メチルプロピル)メチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、1-メチル-1-エチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソ



プロピルアミノ基、ジシクロプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジsec-ブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、ジシクロブチルアミノ基、ジ(シクロプロピルメチル)アミノ基、ジ(1-メチルシクロプロピル)アミノ基、ジ(2-メチルシクロプロピル)アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジ(1-メチルブチル)アミノ基、ジ(2-メチルブチル)アミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジtert-ペンチルアミノ基、ジ(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ基、ジネオペンチルアミノ基、ジ(1-エチルプロピル)アミノ基、ジシクロペンチルアミノ基、ジ(1-メチルシクロブチル)アミノ基、ジ(2-メチルシクロブチル)アミノ基、ジ(3-メチルシクロブチル)アミノ基、ジ(シクロブチルメチル)アミノ基、ジ(1-シクロプロピルエチル)アミノ基、ジ(2-シクロプロピルエチル)アミノ基、ジ[(1-メチルシクロプロピル)メチル]アミノ基、ジ[(2-メチルプロピル)メチル]アミノ基、ジヘキシルアミノ基、ジ(1-メチルペンチル)アミノ基、ジ(2-メチルペンチル)アミノ基、ジ(3-メチルペンチル)アミノ基、ジイソヘキシルアミノ基、ジ(1-エチルブチル)アミノ基、ジ(2-エチルブチル)アミノ基、ジ(1, 1-ジメチルブチル)アミノ基、ジ(1, 2-ジメチルブチル)アミノ基、ジ(1, 3-ジメチルブチル)アミノ基、ジ(2, 2-ジメチルブチル)アミノ基、ジ(2, 3-ジメチルブチル)アミノ基、ジ(3, 3-ジメチルブチル)アミノ基、ジ(1-メチル-1-エチルプロピル)アミノ基、ジ(1-エチル-2-メチルプロピル)アミノ基、ジ(1, 1, 2-トリメチルプロピル)アミノ基、ジ(1, 2, 2-トリメチルプロピル)アミノ基、ジシクロヘキシルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルシクロプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基、メチルイソブチルアミノ基、メチルsec-ブチルアミノ基、メチルtert-ブチルアミノ基、メチルペンチルアミノ基、メチルヘキシルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基、エチルシクロプロピルアミノ基、エチルブチルアミノ基、エチルイ

ソブチルアミノ基、エチルsec-ブチルアミノ基、エチルtert-ブチルアミノ基、エチルペンチルアミノ基、エチルヘキシルアミノ基、プロピルイソプロピルアミノ基、プロピルシクロプロピルアミノ基、プロピルブチルアミノ基、プロピルイソブチルアミノ基、プロピルsec-ブチルアミノ基、プロピルtert-ブチルアミノ基、プロピルペンチルアミノ基、プロピルヘキシルアミノ基、イソプロピルシクロプロピルアミノ基、イソプロピルブチルアミノ基、イソプロピルイソブチルアミノ基、イソプロピルsec-ブチルアミノ基、イソプロピルtert-ブチルアミノ基、イソプロピルペンチルアミノ基、イソプロピルヘキシルアミノ基、シクロプロピルブチルアミノ基、シクロプロピルイソブチルアミノ基、シクロプロピルsec-ブチルアミノ基、シクロプロピルtert-ブチルアミノ基、シクロプロピルペンチルアミノ基、シクロプロピルヘキシルアミノ基、ブチルイソブチルアミノ基、ブチルsec-ブチルアミノ基、ブチルtert-ブチルアミノ基、ブチルペンチルアミノ基、ブチルヘキシルアミノ基、イソブチルsec-ブチルアミノ基、イソブチルペンチルアミノ基、イソブチルヘキシルアミノ基、sec-ブチルペンチルアミノ基、sec-ブチルヘキシルアミノ基、tert-ブチルペンチルアミノ基、tert-ブチルヘキシルアミノ基等が挙げられる。また、「モノ若しくはジ低級アルキルアミノアルキル基」とは、前記「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」が1個置換した低級アルキル基を意味する。

「ヒドロキシアミノカルボニル基」とは、ヒドロキシ基が1個置換したアミノカルボニル基を意味する。

「カルボキシアルキルスルフィニル基」とは、スルフィニル基に前記「カルボキシアルキル基」が結合して成る基を意味し、「低級アルコキシカルボニルアルキルスルフィニル基」とは、「カルボキシアルキルスルフィニル基」のカルボキシル基の-OHが前記の低級アルコキシ基に置換して成る基を意味する。

「アルキレン」とは、炭素数1~8の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を意味し、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、メチルメチレン、ブチレン、ジメチル

メチレン、ペンタメチレン等が挙げられる。

「芳香族炭化水素」としては、炭素数 6～14 の芳香族炭化水素が挙げられ、具体例としてはベンゼン、ナフタレン等が挙げられる。「芳香族複素環」としては、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1～3 個有する 5 員～14 員の単環又は縮合環が挙げられ、具体例としてはピリジン、フラン、チオフェン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、 $R_1$  としては水素原子、炭素数 1～8 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、炭素数 1～8 の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基又はハロゲン原子が好ましく、さらに水素原子、炭素数 1～5 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、炭素数 1～5 の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基又はハロゲン原子がより好ましい。 $R_1$  としては水素原子、メチル基、メトキシ基又はハロゲン原子が特に好ましい。

$n$  としては 0 又は 1 がより好ましく、1 が特に好ましい。

$R_2$  としては、基  $-CO-R_3$  ( $R_3$  は前記と同じ) がより好ましい。また、 $R_3$  としては、ハロゲン原子が置換していてもよい炭素数 1～8 の直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、モノ若しくはジ  $C_{1-8}$ 、アルコキシ  $-C_{1-8}$ 、アルキル基、アダマンチル基、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル基、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプテニル基、6, 6-ジメチル-ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル基、6, 6-ジメチル-ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタ-2-エン-2-イル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ピリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、フリル基、チエニル基、(これらフェニルピリジル、ピペリジニル、ピロリジニル、フリル、チエニルには、 $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{1-8}$  アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基及びニトロ基が選ばれる 1 又は 2 個が置換していてもよい)、又は基  $-N(R_9)R_{10}$  (ここで  $R_9$  及び  $R_{10}$  は、水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル基、ヒドロキシ  $-C_{1-8}$ 、アルキル基、モノ若しくはジ  $-C_{1-8}$ 、アルキルアミノ  $-C_{1-8}$ 、アルキル基、フェニル、ピリジル、ピペリジニル、ピロリジニル、フリル又はチエ

ニル基を示す)が好ましい。このうち、 $R_3$ としては、ハロゲン原子が置換していてもよい $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{1-8}$ アルコキシ基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、フェニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基(これらフェニル、ピリジル、フリル又はチエニル基には $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{1-8}$ アルコキシ基、ハロゲン原子が置換していてもよい)が特に好ましい。

$R_3$ としては、水素原子、 $C_{2-8}$ アルケニル基、ハロゲン原子が置換していてもよい直鎖、分岐鎖又は環状の $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{1-8}$ アルキルスルホニル基、モノ若しくはジ- $C_{1-8}$ アルコキシ- $C_{1-8}$ アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、基- $CH(R_6)R_7$ 又は $-COR_8$ ( $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ は前記と同じ)がより好ましい。このうち、 $R_3$ としては、 $C_{2-8}$ アルケニル基、ハロゲン原子が置換していてもよい直鎖、分岐鎖又は環状の $C_{1-8}$ アルキル基、フェニル基(フェニル基には、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{1-8}$ アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基又はニトロ基が置換していてもよい)又は基- $COR_8$ ( $R_8$ は前記と同じ)が特に好ましい。

$Ar$ としては、ベンゼン環がより好ましい。

$R_4$ 及び $R_5$ のうち、少なくとも一方が基- $Y-COOR_{11}$ ( $Y$ 及び $R_{11}$ は前記と同じ)であるのがより好ましい。

$R_4$ としては水素原子、 $C_{1-8}$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_{1-8}$ アルコキシ基が特に好ましく、このとき $R_5$ としては、基- $Y-COOR_{11}$ が好ましい。

ここで、基- $Y-COOR_{11}$ としては、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ベンジルオキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルアルキルオキシ基、カルボキシアルキルチオ基、アルコキシカルボニルアルキルチオ基、ベンジルオキシカルボニルアルキルチオ基、カルボキシアルキルスルフィニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルフィニル基、ベンジルオキシカルボ

ニルアルキルスルフィニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、アルコキシアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基、カルボキシアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ベンジルオキシカルボニルアルキルカルバモイル基が挙げられる。これらの基中の「アルキル」及び「アルコキシ」としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のものが好ましく、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のものがより好ましい。

またアルコキシカルボニル基としては、カルボニル基に前記「低級アルコキシ基」が結合してなる基が挙げられる。

「カルボキシアルキル基」としては、例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシ-1-メチルエチル基、2-カルボキシ-1-メチルエチル基、1-カルボキシシクロプロピル基、2-カルボキシシクロプロピル基、1-カルボキシブチル基、2-カルボキシブチル基、3-カルボキシブチル基、4-カルボキシブチル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピル基、3-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1-カルボキシ-1-メチルプロピル基、2-カルボキシ-1-メチルプロピル基、3-カルボキシ-1-メチルプロピル基、2-カルボキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1-カルボキシシクロブチル基、2-カルボキシシクロブチル基、1-カルボキシ-1-シクロプロピルメチル基、(1-カルボキシシクロプロピル)メチル基、(2-カルボキシシクロプロピル)メチル基、1-カルボキシメチルシクロプロピル基、1-メチル-2-カルボキシシクロプロピル基、2-カルボキシメチルシクロプロピル基、2-カルボキシ-2-メチルシクロプロピル基、2-カルボキシ-3-メチルシクロプロピル基、1-カルボキシペンチル基、2-カルボキシペンチル基、3-カルボキシペンチル基、4-カルボキシペンチル基、5-カルボキシペンチル基、1-カルボキシメチルブチル基、1-カルボキシ-1-メチルブチル基、2-カルボキシ-1-

メチルブチル基、3-カルボキシ-1-メチルブチル基、4-カルボキシ-1-メチルブチル基、2-カルボキシメチルブチル基、1-カルボキシ-2-メチルブチル基、2-カルボキシ-2-メチルブチル基、3-カルボキシ-2-メチルブチル基、4-カルボキシ-2-メチルブチル基、1-カルボキシ-3-メチルブチル基、2-カルボキシ-3-メチルブチル基、3-カルボキシ-3-メチルブチル基、4-カルボキシ-3-メチルブチル基、1-カルボキシヘキシル基、2-カルボキシヘキシル基、3-カルボキシヘキシル基、4-カルボキシヘキシル基、5-カルボキシヘキシル基、6-カルボキシヘキシル基、1-カルボキシシクロヘキシル基、2-カルボキシシクロヘキシル基、3-カルボキシシクロヘキシル基、4-カルボキシシクロヘキシル基等が挙げられる。また、「カルボキシアシル基」としては、硫黄原子に前記「カルボキシアシル基」が結合して成る基が挙げられる。

「アルコキシカルボニルアルキル基」としては、前記「低級アルコキシカルボニル基」が1個置換した低級アルキル基が挙げられる。「ベンジルオキシカルボニルアルキル基」としては、ベンジルオキシカルボニル基が1個置換した低級アルキル基が挙げられる。したがって、「アルコキシカルボニルアルキルチオ基」としては、硫黄原子に前記「低級アルコキシカルボニルアルキル基」が結合して成る基を意味し、「ベンジルオキシカルボニルアルキルチオ基」とは、硫黄原子

に前記「ベンジルオキシカルボニルアルキル基」が結合して成る基を意味し、「アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基」とは、前記「低級アルコキシカルボニルアルキル基」が結合したカルバモイル基を意味する。また、「カルボキシアシルカルバモイル基」とは、前記「カルボキシアシル基」が結合したカルバモイル基を意味する。

「カルボキシアシルオキシ基」とは、酸素原子に前記「カルボキシアシル基」が結合して成る基を意味し、「アルコキシカルボニルアルコキシ基」とは、前記「低級アルコキシカルボニル基」が1個置換した低級アルコキシ基を意味し、

ベンジルオキシカルボニルアルコキシ基とは、前記アルコキシ基にベンジルオキシカルボニル基が1個置換したものを意味する。

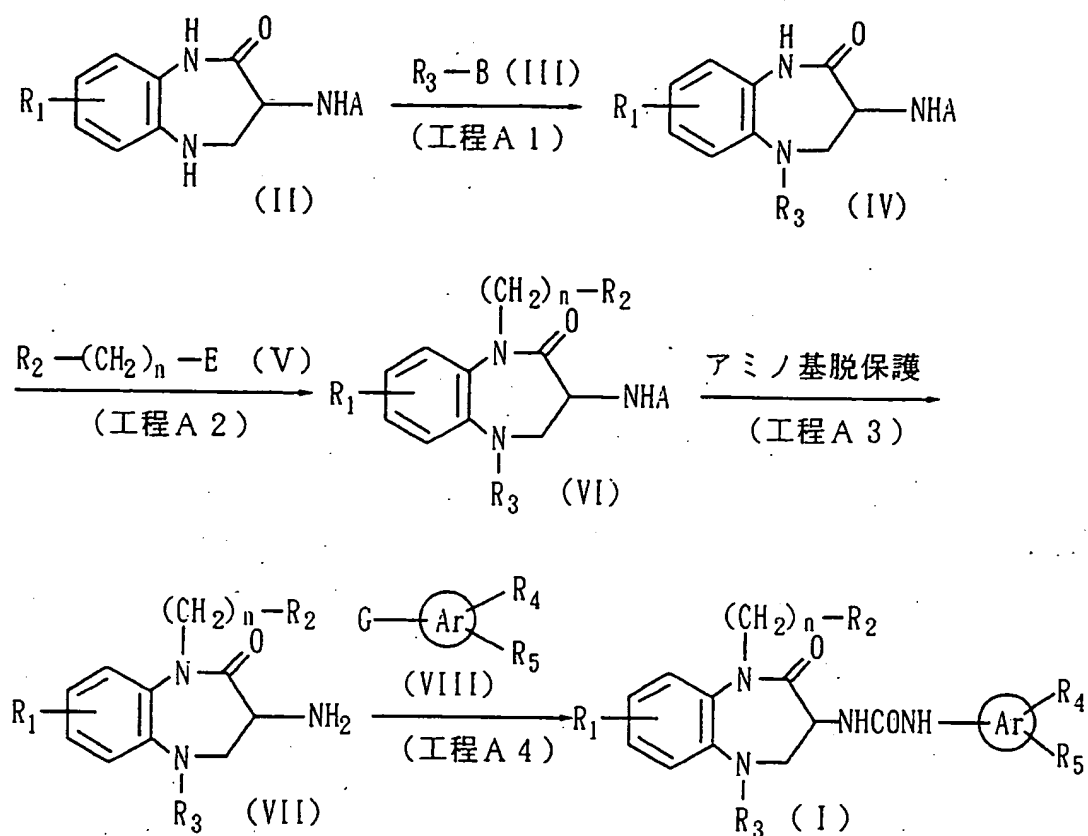
R<sub>5</sub>としては、これらの-Y-COOR<sub>11</sub>のうち、カルボキシ基、C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシC<sub>1-3</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-3</sub>アルキル基、ベンジルオキシカルボニルC<sub>1-3</sub>アルキル基、カルボキシC<sub>1-3</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-3</sub>アルキルチオ基、ベンジルオキシカルボニルC<sub>1-3</sub>アルキルチオ基がさらに好ましく、カルボキシ基又はカルボキシメチルチオ基が特に好ましい。

本発明化合物(I)は、常法に従って塩への変換を行うことができる。かかる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等の無機酸との酸付加塩、又は酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ヒベンズ酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩類、アジモニウム塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、(R)若しくは(S)体の $\alpha$ -フェネチルアミン、ベンジルアミン、4-メチルベンジルアミン塩等の有機塩類が挙げられる。

本発明には、本発明化合物(I)及び該化合物の水和物等の各種の溶媒和物、結晶多形の物質も含まれ、さらには本発明化合物(I)のラセミ体、各々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、光学異性体もすべて包含される。

本発明化合物(I)は、その基本骨格や基の特徴を考慮して種々の合成法を適用して製造することが可能であり、以下にその代表的な製造法を示す。

## 製造法 A



(式中、Aはtert-ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、Bはハロゲン原子を示し、Eはハロゲン原子を示し、Gはアミノ基、イソシアナト基又はカルボキシ基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、Ar及びnは前記と同意義を示す。)

## 工程 A 1

1, 5-ベンゾジアゼピン化合物 (II) に対して化合物 (III) を反応させることにより、5-置換体 (IV) を得る。反応は通常、塩基の存在下又は非存在下に行い、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられ、必要に応じて無機塩基である炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等も使用することができる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、通常は1, 2-ジクロロエタン、塩



化メチレン等のハロゲン系溶媒が用いられ、 $R_3$ が低級アルキル基、低級アルケニル基又は基 $-CHR_3R_1$ である場合には、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒や、 $N, N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒を使用することもできる。反応は $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度の範囲で行うことができる。なお、この工程で化合物(Ⅲ)としてイソシアナト化合物( $R_3-NCO$ )を用いることもできる。この場合にはベンゾジアゼピン環の5位にアミド結合を有する化合物が得られる。

#### 工程A 2

5-置換体(Ⅳ)に化合物(Ⅴ)を反応させることにより1, 5-置換体(Ⅵ)を得る。反応は通常、5-置換体(Ⅳ)に水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を加え、(Ⅴ)を加え、必要に応じてテトラブチルアンモニウムブロミドなどの相間移動触媒を加えて行う。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、通常はテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、 $N, N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。また、テトラブチルアンモニウム等の相間移動触媒を用いた水-トルエン系等の二相系で行うこともできる。反応は $0^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ の範囲で行うことができる。

なお本工程は工程A 1、工程A 3及び工程A 4の操作を行った後に行うこともできる。

#### 工程A 3

1, 5-置換体(Ⅵ)のAがベンジルオキシカルボニル基である場合は、(Ⅵ)に対し加水素分解反応を行うことによりアミン体(Ⅶ)を得る。反応は通常、パラジウム炭素又は水酸化パラジウムを加え、水素雰囲気中、常圧下、 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内で行うことができ、溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等反応に影響を及ぼさないものが用いられる。また、(Ⅵ)に臭化水素酸-酢酸溶液等の酸を加えてアミン体(Ⅶ)を得ること

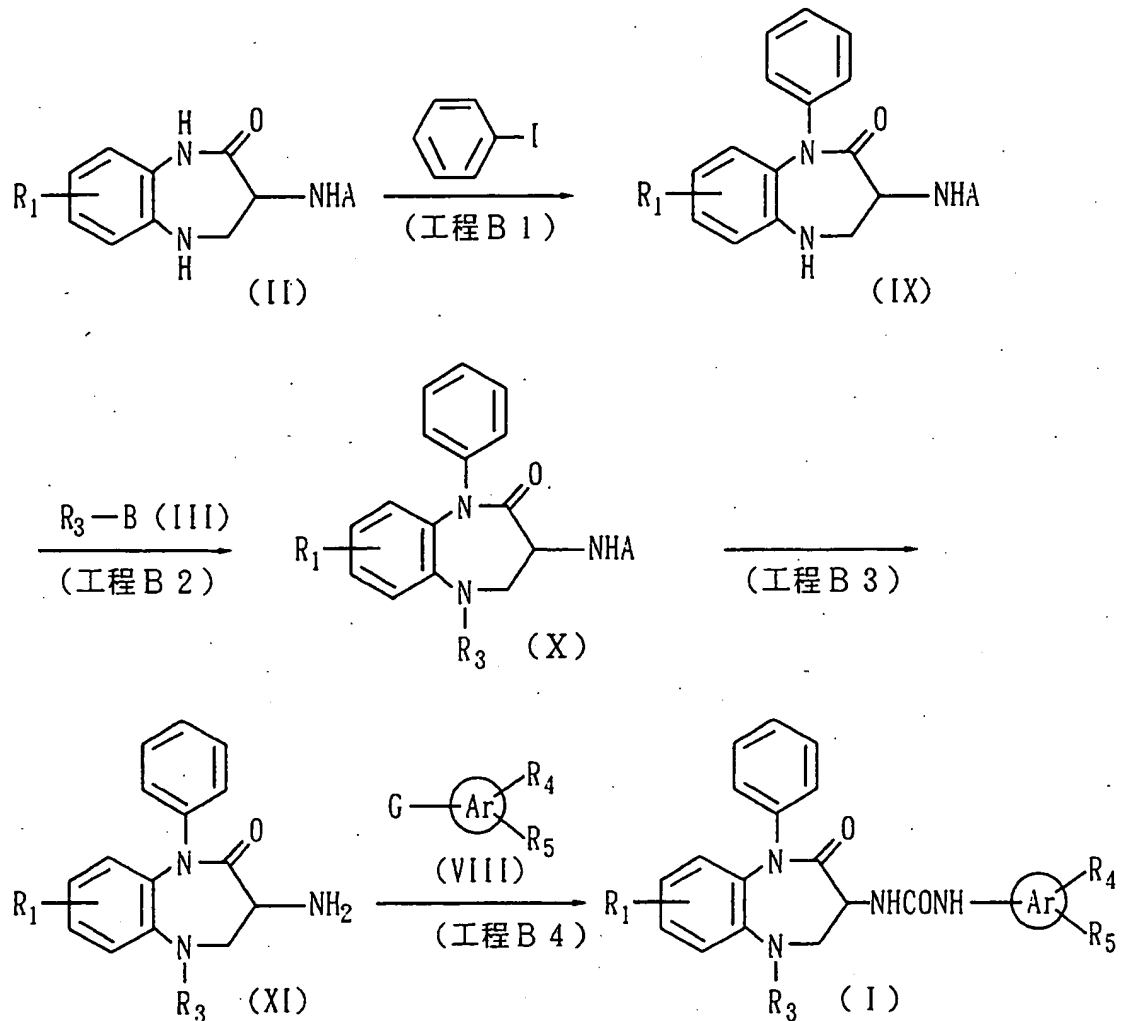
もできる。反応は通常 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行う。また、(VI)のAがtert-ブトキシカルボニル基の場合は、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を加えることによりアミン体(VII)を得る。反応は通常 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行い、溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒が用いられる。

#### 工程A4

アミン体(VII)に化合物(VIII)を反応させることにより本発明化合物(I)に導くことができる。(VIII)のGがイソシアナト基の場合、反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、通常はテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒又はN,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒を用いることができる。反応は通常 $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度の範囲で行う。また、(VIII)のGがアミノ基の場合は、アミン体(VII)を1,1'-カルボニルジイミダゾールで処理し、トリエチルアミンを加え、(VIII)を加えて行うか、又は1,1'-カルボニルジイミダゾール及びトリエチルアミンを(VIII)に加えた後、アミン体(VII)を加えて行うか、あるいは(VIII)をトリホスゲン、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、系内でイソシアナト基に変換の後、アミン体(VII)を加えて行う。また、(VIII)のGがカルボキシ基の場合には、ジフェニルホスホリルアジドとトリエチルアミン等の有機塩基を加え、系内でクルチウス転位反応を行いイソシアナトに変換の後、化合物(VII)を加えて行う。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、通常はテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒又はトルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒が用いられる。反応温度は通常 $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度の範囲で行い、クルチウス転位反応の場合は $50^{\circ}\text{C}$ ～還流温度の範囲で行うことが好ましい結果を与える。

## 製造法B

本発明化合物 (I) において、 $R_2$  が置換されていてもよいフェニル基でありかつ  $n$  が 0 であるものは、以下の方法によって製造することができる。



(式中、A、B、G、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $Ar$  は前記と同意義を示す)

## 工程 B 1

化合物 (II) に対しヨードベンゼンを反応させることにより、1-フェニル体 (IX) を得る。反応は通常、銅及びヨウ化銅の存在下、炭酸カリウム等の塩基を加え、 $0^\circ C$  ~ 還流温度の範囲で行う。反応に用いられる溶媒としては、N, N-

ジメチルホルムアミド等が用いられる。

#### 工程 B 2

1-フェニル体 (IX) に (III) を反応させることにより、1-フェニル-5-置換体 (X) を得る。反応は工程 A 1 と同様にして行う。

#### 工程 B 3

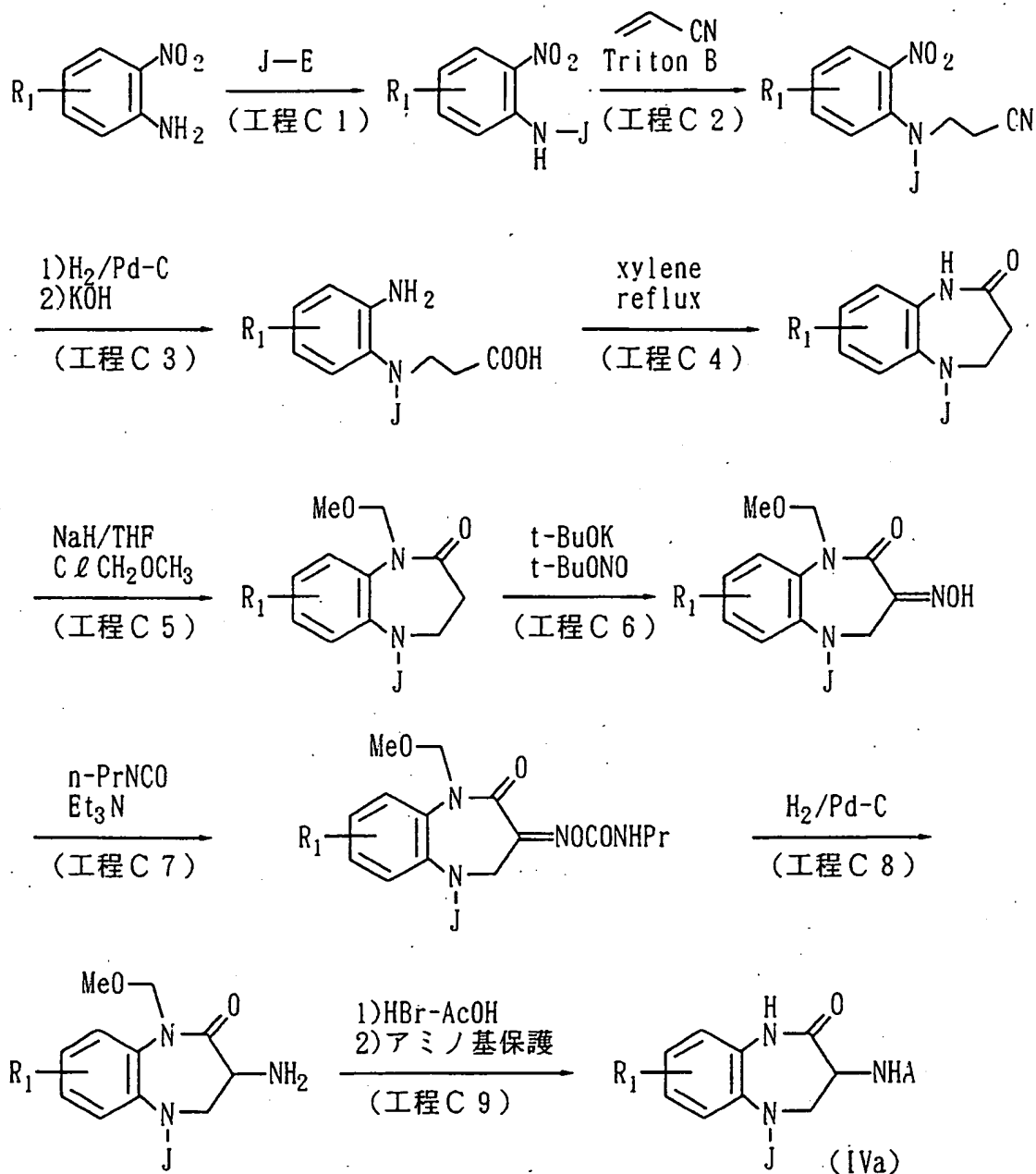
1-フェニル-5-置換体 (X) において、(X) の A がベンジルオキシカルボニル基である場合は、(X) に対し水素添加反応を行うことにより1-フェニルアミン体 (XI) を得る。また、(X) に臭化水素酸-酢酸溶液等の酸を加えて1-フェニルアミン体 (XI) を得ることもできる。さらに、(X) の A が tert-ブトキシカルボニル基の場合は、塩酸-ジオキサン溶液等の酸を加えることにより1-フェニルアミン体 (XI) を得る。いずれの反応も工程 A 3 と同様にして行う。

#### 工程 B 4

1-フェニルアミン体 (XI) に化合物 (VIII) を反応させることにより本発明の化合物 (I) に導くことができる。反応は工程 A 4 と同様にして行う。

#### 製造法 C

本発明化合物 (I) において、R<sub>3</sub> が「置換してもよいフェニル基」であるものは、以下の方法により化合物 (IVa) を製造した後、製造法 A の工程 A 2 において (IV) の代わりに (IVa) を用いて操作し次いで工程 A 3 及び A 4 の操作を行うか、又は製造法 B の工程 B 1 において (II) の代わりに (IVa) を用いて操作し次いで工程 B 3 及び B 4 の操作を行うことにより製造することができる。

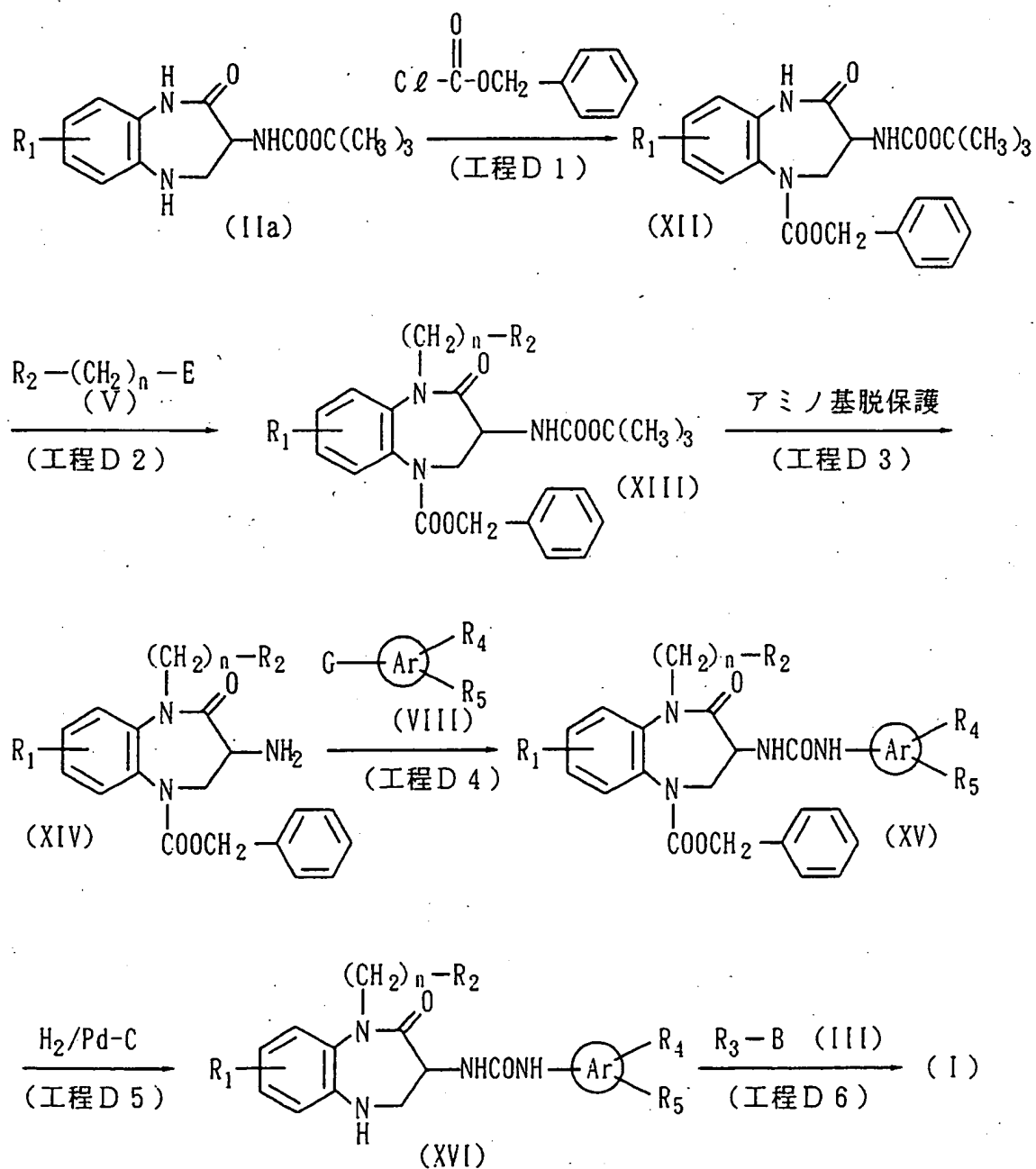


(式中、A、E及びR<sub>1</sub>は前記と同意義を示し、Jは置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)

なお、工程C 9のアミノ基の保護反応においては、Aがtert-ブトキシカルボニル基である場合には、ジ-tert-ブチルジカーボネートを加えて行うことによ

り化合物 (IVa) を得、また、A がベンジルオキシカルボニル基である場合には、ベンジルオキシカルボニルクロリドを加えて反応を行うことによって化合物 (IVa) を得ることができる。

### 製造法D



(式中、B、E、G、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びArは前記と同意義を示す)

#### 工程D 1

化合物(IIa)にベンジルオキシカルボニルクロリドを反応させることにより、5-ベンジルオキシカルボニル体(XII)を得る。反応は通常、塩基の存在下又は非存在下に行い、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられ、必要に応じて無機塩基である炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等も使用することができる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、通常は1, 2-ジクロロエタン、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒が用いられる。反応は0℃～還流温度の範囲で行うことができる。

#### 工程D 2

5-ベンジルオキシカルボニル体(XII)に化合物(V)を反応させることにより1, 5-置換化合物(XIII)を得る。反応は工程A 2と同様にして行う。

#### 工程D 3

1, 5-置換化合物(XIII)に塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を加えることによりアミン体(XIV)を得る。反応は通常0℃～100℃の範囲で行い、溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒が用いられる。

#### 工程D 4

アミン体(XV)に化合物(VIII)を反応させることによりウレア化合物(XV)に導くことができる。反応は工程A 4と同様にして行う。

#### 工程D 5

ウレア化合物(XV)に対し加水素分解反応を行うことにより5-アミン体(XVI)を得る。反応は通常、パラジウム炭素又は水酸化パラジウムを加え、水素雰囲気中、常圧下、0℃～100℃の温度範囲内で行うことができ、溶媒とし

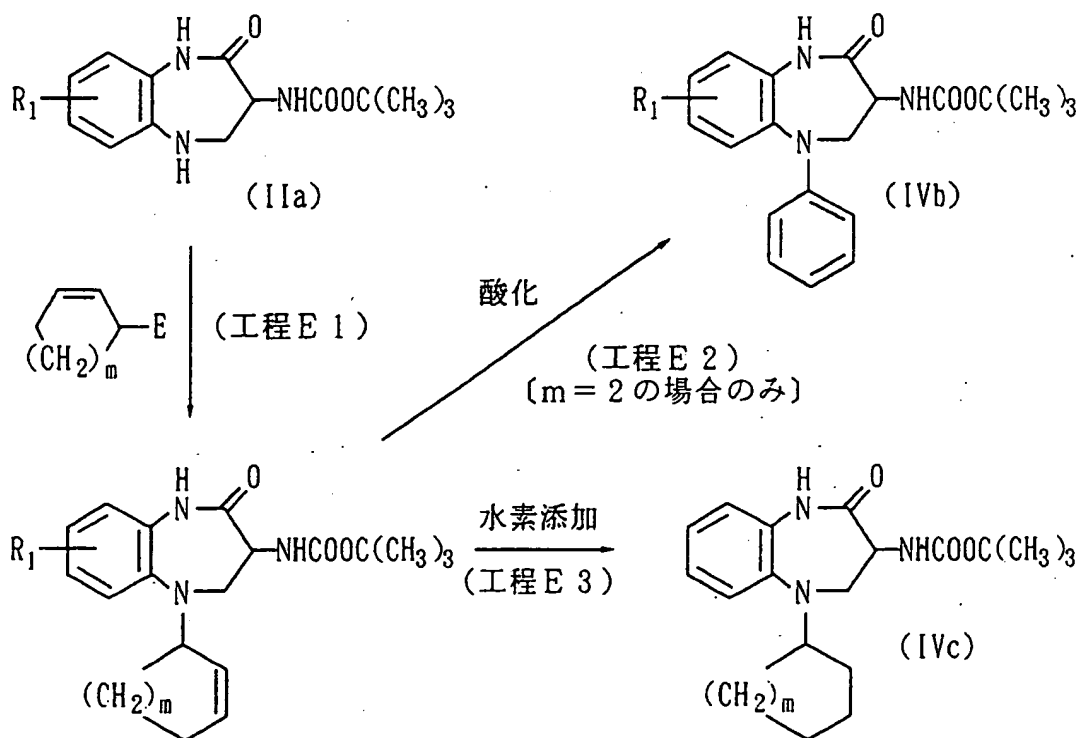
てはメタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等反応に影響を及ぼさないものが用いられる。また、(XV) に臭化水素酸-酢酸溶液等の酸を加えて5-アミン体 (XVI) を得ることもできる。反応は通常  $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  の範囲で行う。

#### 工程 D 6

5-アミン体 (XVI) に対して化合物 (III) を反応させることにより、本発明化合物 (I) を得る。反応は通常、工程 A 1 と同様にして行う。

#### 製造法 E

本発明化合物 (I) において、 $R_3$  がフェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基であるものは、以下の方法により化合物 (IIa) を (IVb) 又は (IVc) へ導き、製造法 A の工程 A 2 において (IV) の代わりに (IVb) 又は (IVc) を用いて操作し次いで工程 A 3 及び A 4 と同様の操作を行うことにより製造することができる。





(式中、mは1～4の数を示し、R<sub>1</sub>及びEは前記と同じものを示す)

本発明化合物(I)は、さらに加水分解、加溶媒分解、加水素分解反応や水素添加反応を行うことにより、他の本発明化合物(I)に導くことができる。R<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>がカルボキシ基を有する基である場合には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロリド等の縮合剤とテトロン酸、チオテトロン酸、1級若しくは2級アミン、アミノ酸エステル、アルコール等の各種試薬との反応により、さらに目的とする本発明化合物(I)を製造することができる。

かくして製造された本発明化合物(I)は、遊離のまま又は塩として単離され、精製される。単離、精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、粉碎、クロマトグラフィー等の通常の操作を適宜選択して行う。また、本発明化合物(I)又はその中間体の光学活性体は、適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法、例えばジベンゾイル酒石酸、ピログルタミン酸、 $\alpha$ -フェネチルアミン等の一般的な光学活性化合物とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法、又はジアステレオマー化合物に誘導した後分離し、エドマン分解反応を行う方法等によって製造することができる。

本発明化合物(I)又はその塩は、経口的にも非経口的にも投与することができる。経口投与形態の場合には、本発明化合物を適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロースなどの賦形剤、セルロース誘導體、アラビアゴム、ゼラチンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤等々と適当に組み合わせることにより錠剤、散剤、カプセル剤のごとき固形製剤とすることができ、また液剤、懸濁剤、乳濁剤のごとき液体製剤とすることもできる。

非経口投与の形態の場合には、例えば水、エタノール、グリセリンなどと組み合わせることにより注射用液剤とすることができる。

前記疾患の治療又は予防効果に必要な本発明化合物（I）又はその塩の投与量は、その製剤形態、投与形態、年齢及び症状によって異なるが、通常成人に対する1日の経口投与量は1～1000mgであり、好ましくは5～500mgである。投与方法としては、1日2～3回に分けて投与することが好ましい。

本発明化合物（I）又はその塩は、後述の如く、強いガストリン及び／又はCCK-B受容体拮抗作用並びに強い胃酸分泌抑制作用を有するので、それらの作用に関与する疾患、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、脾炎、Zollinger-Ellison症候群、空洞G細胞過形成、基底部粘膜過形成、胆嚢炎、胆石発作、消化管運動障害、感応性腸症候群、ある種の腫瘍、摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、退薬症候、鎮痛の誘導若しくはオピオイド系薬物による鎮痛誘導の増強などの治療、緩和、予防などに有用である。

### 実施例

次に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

本発明の化合物（I）の製造中間体の製造例を参考例に示す。

#### 参考例1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

#### 工程1

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸の製造

炭酸ナトリウム2.05gの水溶液100mlに、公知の方法（Chem. Pharm. Bull., Vol. 7, 616(1959)）に従って製造した2-アミノ-3-ベンジルオキシカ

ルボニルアミノプロピオン酸 4.6 g を加え、次いでジ-tert-ブチルジカーボネート 4.68 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗浄し、水層に 1 N 塩酸を加え pH を 3 に調整した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 6.51 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.43(9H, s), 3.45~3.70(2H, m), 4.20~4.42(1H, m), 5.08(2H, s),

5.50(1H, brs), 5.73(1H, brs), 7.32(5H, s), 8.27(1H, brs)

## 工程 2

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロフェニル)アミノプロピオン酸の製造

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸 1.06 g をメタノール 50 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、3-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸 540 mg を得た。これをエタノール 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 365 mg 及び 2-フルオロニトロベンゼン 377 mg を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 N 塩酸を加え pH を 3 に調整した後、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 530 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.44(9H, s), 3.60~3.95(2H, m), 4.50~4.70(1H, m), 5.37(1H, brs),

6.67~6.73(1H, m), 6.96~7.03(1H, m), 7.43~7.49(1H, m),

8.13~8.19(1H, m), 8.26(1H, brs), 11.50(1H, brs)

## 工程 3

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロフェニル)アミノプロピオン酸 325 mg をメタノール 50 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-アミノフェニル)アミノプロピオン酸を得た。これをトルエン 3.0 ml に懸濁し、3時間Dean-Starkを用い水を除きながら加熱還流した。この液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製した後、ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ濾取することにより、標記化合物 210 mg を得た。収率 76%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.44(9H, s), 3.39~3.47(1H, m), 3.80~3.98(2H, m), 4.44~4.55(1H, m),  
5.73(1H, brs), 6.71~6.88(3H, m), 6.97~7.03(1H, m), 7.82(1H, brs)

#### 参考例 2

2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 1 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2 g をクロロホルム 50 ml に溶解し、4 N 塩酸-ジオキササン溶液 20 ml を加え、50°C で1時間攪拌した。反応液を放冷し、析出晶を濾取した。これを水 50 ml に溶解し、ベンジルオキシカルボニルクロリド 1.29 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を加え、さらに氷冷下で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 22 ml を滴下し、1時間攪拌した。反応後酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エタノールを加え結晶化して、標記化合物 1.49 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.44(1H, t), 3.81~4.02(2H, m), 4.55~4.62(1H, m), 5.10(2H, s), 6.00(1H, d),  
6.72~6.89(3H, m), 6.97~7.05(1H, m), 7.26~7.39(5H, m), 7.74(1H, s)

### 参考例 3

2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

#### 工程 1.

N-(2-ニトロフェニル)-N-(2-シアノエチル)アニリンの製造

2-ニトロジフェニルアミン 100 g にアクリロニトリル 210 ml 及び 40% ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドのメタノール溶液 1.5 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、赤色固体の標記化合物 47.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.80(2H, t), 4.08(2H, t), 6.63(2H, dq), 6.89(1H, tt), 7.16~7.28(2H, m),  
7.40(1H, dt), 7.53(1H, dd), 7.68(1H, dt), 7.87(1H, dd)

#### 工程 2

3-[N-(2-アミノフェニル)-N-フェニル]アミノプロピオン酸の製造

N-(2-ニトロフェニル)-N-(2-シアノエチル)アニリン 47.1 g のエタノール 500 ml 懸濁液に 10% パラジウム炭素 4.7 g を加え、水素雰囲気下、常圧、室温にて 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残留物をエタノール 400 ml に溶解した。これに水酸化カリウム 79.1 g の水溶液 700 ml を加え、4 時間加熱還流した。反応後放冷し、濃塩酸及び 1 N 塩酸を加え pH 4 に調整し、析出した結晶を濾取することにより、灰色固体の標記化合物 39.9 g を得た。収率 88.5%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

2.40~2.56(2H, m), 3.67~3.80(2H, m), 4.69~5.02(2H, br),  
6.48~6.66(4H, m), 6.79(1H, dd), 6.90(1H, dd), 6.98~7.15(3H, m)

### 工程 3

2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

3-[N-(2-アミノフェニル)-N-フェニル]アミノプロピオン酸  
108.6gにo-キシレン1ℓを加え、Dean-Stark水分離器を取り付けた還流  
冷却管を装着し、6時間加熱還流した。反応液を放冷し、析出した結晶を濾取す  
ることにより、灰色固体の標記化合物93.0gを得た。収率92.1%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

2.67(2H, t), 4.04(2H, t), 6.76(2H, d), 7.07(1H, t), 7.15~7.28(6H, m),  
7.67(1H, brs)

### 工程 4

1-メトキシメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒ  
ドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム8.84gの無水テトラヒドロフラ  
ン500ml懸濁液に、0℃で2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テト  
ラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン40.4gを加え、同温で1時間攪  
拌した後、クロロメチルメチルエーテル20.5gを加え、室温で2時間30分  
間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層  
を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、  
黄色油状物の標記化合物47.4gを得た。収率98.8%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

2.64(2H, t), 3.34(3H, s), 3.96(2H, t), 5.21(2H, s), 6.79(2H, d), 6.86(1H, t),  
7.15~7.28(5H, m), 7.44~7.50(1H, m)

### 工程 5

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-ヒドロキシイミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 29. 1 gの無水トルエン 1 ℓ 溶液に、0℃でカリウムtert-ブトキシド 57. 8 gを加え、同温で30分間攪拌した後、亜硝酸tert-ブチル 31. 9 gを加え、室温で18時間攪拌した。反応液に氷水を加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合一し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝25：1）で精製して、淡褐色油状物の標記化合物 22. 8 gを得た。収率 71. 1%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

3. 42及び3. 44(3H, それぞれs), 4. 58 及び4. 78(1H, それぞれbr, brs),

5. 25及び5. 28(2H, それぞれs), 6. 78~7. 00(3H, m), 7. 10~7. 65(6H, m),

7. 91(1H, brs)

#### 工程 6

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-プロピルアミノカルボニルオキシイミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-ヒドロキシイミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 41. 4 gの無水テトラヒドロフラン 500 ml 溶液に、n-プロピルイソシアネート 28. 3 g及びトリエチルアミン 33. 7 gを加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物をイソプロピルエーテルで粉碎し濾取することにより、標記化合物 33. 4 gを得た。収率 63. 3%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

0. 90(3H, t), 1. 45~1. 60(2H, m), 3. 10~3. 23(2H, m), 3. 43(3H, s),

4. 20~5. 10(2H, m), 5. 28(2H, brs), 5. 53~5. 64(1H, m), 6. 80(2H, d),  
6. 95(1H, t), 7. 12~7. 33(5H, m), 7. 52(1H, dd)

### 工程 7

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン塩酸塩の製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-プロピルアミノカルボニルオキシイミ  
ノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジア  
ゼピン 14. 2 g のメタノール 200 ml 懸濁液に、10%パラジウム炭素 2. 0  
g を加え、水素雰囲気下 (3 kg/cm<sup>2</sup>)、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を濾過  
し、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロ  
ホルム:メタノール=20:1) で精製して黄色油状物を得た。これをエーテル  
に溶解し、4N塩酸-ジオキササン 10 ml を加え析出した結晶を濾取することによ  
り、白色固体の標記化合物 8. 28 g を得た。収率 69. 3% 。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

3. 16(3H, s), 4. 21~4. 49(3H, m), 5. 10(2H, s), 6. 80(2H, d), 6. 87(1H, t),  
7. 15~7. 27(5H, m), 7. 40~7. 47(1H, m), 8. 99(2H, br)

### 工程 8

2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3,  
4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン塩酸塩 12. 2 g に 25%  
臭化水素酸-酢酸 150 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。これにエーテルを  
加え析出した固体を濾取し、2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3,  
4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン臭化水素酸塩を得た。  
これに水 100 ml を加えて懸濁液とし、クロロギ酸ベンジル 6. 23 g のテトラ  
ヒドロフラン 100 ml 溶液及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 75 ml を水冷下で加



え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製して標記化合物 9.6 g を得た。収率 67.9%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

3.69(1H, dd), 4.32(1H, dd), 4.65(1H, dt), 5.09(2H, s), 5.87(1H, d), 6.72(2H, d),  
6.86(1H, t), 7.08~7.40(11H, m), 7.75(1H, brs)

#### 参考例 4

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

3-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオン酸 5.11 g 及び 4-フルオロ-3-ニトロトルエン 3.88 g のエタノール 100 ml 溶液に炭酸カリウム 6.91 g を加え、一夜還流した。反応液を放冷した後濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を水 200 ml に溶解し、エーテルで洗浄した後、1N塩酸を加えて pH 3 とし塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去することにより、3-(2-ニトロ-4-メチル)アニリノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

1.43(9H, s), 2.26(3H, s), 3.55~3.89(2H, m), 4.45~4.63(1H, m), 5.44(1H, d),  
6.91(1H, d), 7.27(1H, d), 7.94(1H, s), 8.14(1H, brs), 11.50(1H, brs)

この得られた化合物をエタノール 200 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、常圧で5時間攪拌した。この液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、トルエンを加え析出した結晶を濾取して3-(2-アミノ-4-メチル)アニリノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸を得た。これをトルエン 100 ml に懸濁し、Dean-Starkを用い水を除きながら一夜還流した。反応

後放冷し、析出晶を濾取した後イソプロピルエーテルで洗浄し風乾して標記化合物 1.66 g を得た。収率 40%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.36(9H, s), 2.17(3H, s), 3.25~3.32(1H, m), 3.43~3.49(1H, m),  
4.07~4.18(1H, m), 5.30(1H, d), 6.70~6.76(3H, m), 6.83(1H, d), 9.61(1H, s)

#### 参考例 5

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-フルオロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 4 において、4-フルオロ-3-ニトロトルエンの代わりに、4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ )  $\delta$  :

1.43(9H, s), 3.40(1H, t), 3.70(1H, brs), 3.90(1H, dd), 4.46~4.58(1H, m),  
5.64(1H, brd), 6.66~6.77(3H, m), 7.99(1H, s)

#### 参考例 6

(+)-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 1 において、公知の方法 (Synthesis, 542(1989) 及び Chem. Pharm. Bull. vol. 7, 616(1959)) に準拠し製造した (R)-3-アミノ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸 ( $[\alpha]_D$  (C=1.20, MeOH): +28.7°) を用いて参考例 1 の工程 1 乃至 3 の操作を行い、標記化合物を得た。光学純度 96% ee。

$[\alpha]_D$  (C=1.0, CHCl $_3$ ): +5.9°

以下に本発明の化合物 (I) の製造例を実施例 1~176 に示す。

#### 実施例 1

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

## 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 1 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 700 mg を 1, 2-ジクロロエタン 20 ml に懸濁し、ピリジン 237 mg 及び塩化ピバロイル 362 mg を加え、2 時間還流した。反応液を放冷した後、析出した結晶を濾取して標記化合物 650 mg を得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

0.88(9H, s), 1.34(9H, s), 3.39~3.59(1H, m), 3.98~4.17(1H, m),

4.30~4.58(1H, m), 7.10~7.51(5H, m), 10.02(1H, s)

## 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

60%水素化ナトリウム 1.6 g をテトラヒドロフラン 100 ml に懸濁し、氷冷下、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 7.23 g を加え 1 時間攪拌した。次いで 2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン 4.88 g を加え、室温とし 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に氷水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、標記化合物 7.8 g を得た。収率 79%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.03(9H, s), 1.40(9H, s), 2.57(3H, s), 4.05(1H, dd), 4.27(1H, t), 4.46(1H, d),

4.48~4.63(1H, m), 5.51(1H, brs), 5.55(1H, d), 7.24~7.77(8H, m)

## 工程 3

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-アミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン 540 mg のエタノール 5 ml 溶液に 4 N 塩酸 - ジオキサン 溶液 5 ml を加え、50 °C で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して標記化合物 411 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta :$

1.03(9H, s), 1.64(2H, brs), 2.58(3H, s), 3.66~3.83(2H, m), 4.26(1H, t),  
4.37(1H, d), 5.68(1H, d), 7.20~7.49(7H, m), 7.76~7.82(1H, m)

## 工程 4

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] - 3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-アミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン 411 mg をテトラヒドロフランに溶解し、m-トリルイソシアネート 146 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。この液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、標記化合物 300 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta :$

1.03(9H, s), 2.25(3H, s), 2.50(3H, s), 4.02(1H, dd), 4.35(1H, d), 4.43(1H, d),  
4.75~4.95(1H, m), 5.49(1H, d), 6.13(1H, d), 6.80(1H, d), 7.00~7.50(11H, m),  
7.66(1H, d)

MS(FAB)m/z : 527(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 2

1 - [1 - [1 - (2-トルオイル) エチル] - 2-オキソ-5-ピバロイル  
- 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]  
- 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わ  
りに2-ブロモ-2'-メチルプロピオフェノンを用いて同様の操作を行い、次  
いで実施例 1 の工程 3 及び工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

1. 15(9H, s), 1. 31(3H, d), 2. 23(3H, s), 2. 47(3H, s), 4. 01~4. 22(2H, m),  
4. 62~4. 71(1H, m), 5. 71(1H, q), 6. 15(1H, d), 6. 77~7. 83(13H, m)

MS(FAB)m/z : 541(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5 - (アダマンタン-1  
-イル) カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジ  
アゼピン-3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5 - (アダマンタン-1  
-イル) カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジ  
アゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラ  
ヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1. 0 g の無水 1, 2-ジクロロエタ  
ン 20 ml 溶液に 1-アダマンチルカルボニルクロリド 795 mg 及びピリジン  
0. 33 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷した後析出晶を濾取す  
ることにより、白色固体の標記化合物 1. 58 を得た。収率 99. 8%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 20~1. 84(24H. m), 3. 25~3. 60(1H. m), 4. 02~4. 17(1H. m),  
4. 30~4. 46(1H. m), 7. 10~7. 35(4H. m), 7. 40~7. 50(1H. m), 9. 98(1H. brs)

## 工程 2

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニル  
アミノ - 5 - (アダマンタン - 1 - イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラ  
ヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム128mgの無水テトラヒドロフラン  
30ml懸濁液に2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (アダ  
マンタン - 1 - イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1,  
5 - ベンゾジアゼピンを加え、室温で30分間攪拌した。次いで2 - プロモ - 2  
- メチルアセトフェノン375mgの無水テトラヒドロフラン10ml溶液を加え、  
室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷水50mlを加え、クロロホルム  
で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、  
溶媒を減圧留去した。残留物にエタノールを加え固化し濾取することにより、白  
色固体の標記化合物426mgを得た。収率46.6%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

1. 40(9H. s), 1. 44~1. 91(15H. m), 2. 57(3H. s), 3. 97(1H. dd), 4. 21(1H. t),  
4. 41(1H. d), 4. 48~4. 62(1H. m), 5. 49(1H. d), 5. 56(1H. d), 7. 21~7. 51(8H. m),  
7. 75~7. 81(1H. m)

## 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (アダマンタン - 1  
- イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジ  
アゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニル  
アミノ - 5 - (アダマンタン - 1 - イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラ  
ヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン400mgの無水エタノール15ml溶液

に4N塩酸-ジオキサン5.0mlを加え、50℃で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(アダマンタン-1-イル)カルボニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンを得た。続いてこの化合物を無水テトラヒドロフラン10mlに溶解し、m-トリルイソシアネート0.10mlを加え、室温で15分攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、イソプロピルエーテルとエタノールの混合溶媒を加え固化し濾取することにより、標記化合物394mgを得た。収率93.1%。

融点：263~265℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

1.40~1.70(9H, m), 1.80~1.93(6H, m), 2.25(3H, s), 2.53(3H, s),

4.01(1H, dd), 4.30(1H, t), 4.43(1H, d), 4.76~4.90(1H, m), 5.57(1H, d),

6.06(1H, d), 6.78~7.50(12H, m), 7.68~7.80(1H, d)

MS(FAB)m/z : 605(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例4

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程1において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの代わりに参考例4で得た2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンを用いて

同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

0.97(9H, s), 1.40(9H, s), 2.39(3H, s), 3.87(1H, dd), 4.35(1H, t),

4.43~4.50(1H, m), 5.40(1H, d), 6.95(1H, s), 7.06(1H, d), 7.14(1H, d),

7.93(1H, s)

## 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1,  
5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミ  
ノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジ  
アゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピ  
バロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾ  
ジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.03(9H, s), 1.40(9H, s), 2.37(3H, s), 2.57(3H, s), 3.93(1H, dd), 4.26(1H, t),

4.45(1H, d), 4.53~4.59(1H, m), 5.49(1H, d), 5.51(1H, d), 7.04~7.15(3H, m),

7.28~7.34(2H, m), 7.42~7.48(1H, m), 7.75~7.78(1H, m)

## 工程 3

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-  
8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
の製造

実施例 1 の工程 3 において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3  
-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラ  
ヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチ  
ル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8



ーメチルー1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.02(9H, s), 1.66(2H, br), 2.38(3H, s), 2.59(3H, s), 3.66~3.78(2H, m),  
4.19~4.28(1H, m), 4.36(1H, d), 5.65(1H, d), 7.01(1H, s), 7.07~7.12(2H, m),  
7.29~7.49(3H, m), 7.81(1H, m)

#### 工程4

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例1の工程4において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 217.5~219.5°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.04(9H, s), 2.25(3H, s), 2.38(3H, s), 2.51(3H, s), 3.82(1H, dd), 4.33(1H, t),  
4.41(1H, d), 4.77~4.88(1H, m), 5.47(1H, d), 6.11(1H, d), 6.80(1H, d),  
6.98~7.67(11H, m)

MS(FAB)m/z: 541(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例5

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-フルオロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-フルオロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程1において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-フルオロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.00(9H, s), 1.41(9H, s), 3.89(1H, dd), 4.37(1H, t), 4.45~4.52(1H, m),  
5.40(1H, d), 6.68~6.92(1H, m), 6.96~7.03(1H, m), 7.22~7.27(1H, m),  
8.08(1H, s)

## 工程2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-フルオロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程2において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-フルオロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.05(9H, s), 1.41(9H, s), 2.57(3H, s), 3.97(1H, dd), 4.28(1H, t), 4.42(1H, d),  
4.54~4.60(1H, m), 5.50(1H, d), 5.55(1H, d), 6.99~7.07(2H, m),  
7.21~7.34(3H, m), 7.42~7.49(1H, m), 7.75~7.79(1H, m)

## 工程3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 05(9H, s), 2. 28(3H, s), 2. 52(3H, s), 4. 01(1H, dd), 4. 35(1H, t), 4. 40(1H, d),  
4. 77~4. 89(1H, m), 5. 51(1H, d), 5. 96(1H, d), 6. 80~7. 71(12H, m)

MS(FAB)m/z : 545(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6

1 - (1 - イソブチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

1 - イソブチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2 - ブロモ - 2' - メチルアセトフェノンの代わりに 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.94(3H, d), 0.97(3H, d), 1.07(9H, s), 1.40(9H, s), 1.97~2.12(1H, m),  
 3.59~3.77(2H, m), 3.87~3.96(1H, m), 4.07~4.17(1H, m),  
 4.33~4.45(1H, m), 5.50(1H, d), 7.15~7.44(4H, m)

## 工程 2

1 - (1-イソブチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-イソブチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 151.5~152.5°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.93(3H, d), 0.98(3H, d), 1.08(9H, s), 1.99~2.16(1H, m), 2.29(3H, s),  
 3.58(1H, dd), 3.79(1H, dd), 3.98(1H, dd), 4.20(1H, t), 4.62~4.75(1H, m),  
 6.19(1H, d), 6.85(1H, d), 6.98~7.47(8H, m)

MS(FAB)m/z : 451(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 7

1 - (1-シクロプロピルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

## 工程 1

1-シクロプロピルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5

ーベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりにプロモメチルシクロプロピルケトンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.96~1.07(14H, m), 1.17~1.24(2H, m), 1.39(9H, s), 1.98~2.06(1H, m),  
3.92(1H, dd), 4.11(1H, d), 4.24(1H, t), 4.44~4.52(1H, m), 5.20(1H, d),  
5.47(1H, d), 7.14~7.44(4H, m)

工程 2

1 - (1-シクロプロピルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-シクロプロピルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 184~186°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.91~1.20(13H, m), 2.07~2.17(1H, m), 2.27(3H, s), 3.96(1H, dd),  
4.06(1H, d), 4.36(1H, t), 4.70~4.81(1H, m), 5.27(1H, d), 6.23(1H, d),  
6.78(1H, d), 7.03~7.50(7H, m), 7.53(1H, s)

MS(FAB)m/z : 477(MH<sup>+</sup>)

実施例 8

1 - [1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-メトキシメチルカル

ボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メトキシメチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりにメトキシアセチルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 41(9H, s), 3. 29(3H, s), 3. 52(1H, d), 3. 85(1H, d), 3. 86~3. 93(1H, m),  
4. 45~4. 71(2H, m), 5. 55(1H, brd), 7. 17~7. 44(4H, m), 8. 34(1H, brs)

#### 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メトキシメチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メトキシメチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 40(9H, s), 2. 46(3H, s), 3. 36(3H, s), 3. 80(1H, d), 3. 89(1H, d), 4. 00(1H, d),  
4. 57~4. 64(2H, m), 5. 13(2H, ABq), 5. 49(1H, d), 7. 25~7. 36(5H, m),  
7. 39~7. 48(2H, m), 7. 71~7. 76(1H, m)

#### 工程 3

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-メトキシメチルカル

ボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例1の工程3において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メトキシメチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点：250～252°C（分解）

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ：

2.27(3H, s), 2.43(3H, s), 3.78(3H, s), 3.80～3.92(2H, m), 4.02(1H, d),

4.69(1H, t), 4.81～4.91(1H, m), 4.96(1H, d), 5.34(1H, d), 6.65(1H, d),

6.76(1H, brs), 7.07～7.13(2H, m), 7.25～7.75(8H, m), 7.74(1H, d),

8.18(1H, s)

MS(FAB)m/z：515(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例9

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-シクロプロピルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロプロピルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程1において、塩化ピバロイルの代わりにシクロプロピルカルボニルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.52~0.77(2H, m), 0.88~1.00(1H, m), 1.03~1.19(2H, m), 1.41(9H, s),  
3.82~3.95(1H, m), 4.43~4.65(2H, m), 5.52(1H, brd), 7.17~7.39(4H, m),  
8.38(1H, s)

## 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ - 5-シクロプロピルカルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1,  
5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミ  
ノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジ  
アゼピンの代わりに 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-シ  
クロプロピルカルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベン  
ゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.58~0.75(2H, m), 0.90~1.03(1H, m), 1.13~1.35(2H, m), 1.41(9H, s),  
2.49(3H, s), 3.88(1H, dd), 4.46(1H, t), 4.50(1H, d), 4.58~4.69(1H, m),  
5.11(2H, ABq), 7.22~7.45(7H, m), 7.74(1H, d)

## 工程 3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5-シクロプロピルカル  
ボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3  
-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3  
-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラ  
ヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2-トルオイルメチ  
ル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-シクロプロピル  
カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン



を用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点：207～209°C

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.57～0.78(2H, m), 0.95～1.04(1H, m), 1.12～1.36(2H, m), 2.26(3H, s),

2.42(3H, s), 3.91(1H, dd), 4.57(1H, t), 4.85～4.98(1H, m), 5.12(2H, s),

6.12(1H, d), 6.82(1H, d), 6.98～7.46(11H, m), 7.70(1H, d)

MS(FAB)m/z : 511(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例10

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程1

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程2において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェソンの代わりにプロモメチル-tert-ブチルケトンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.01(9H, s), 1.28(9H, s), 1.39(9H, s), 3.95(1H, dd), 4.05(1H, d), 4.21(1H, t),

4.43～4.53(1H, m), 5.23(1H, d), 5.49(1H, d), 7.08～7.43(4H, m)

#### 工程2

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボ

ニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1gをクロロホルム10mlに溶解し、4N塩酸-ジオキサン溶液5mlを加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を放冷後、析出晶を濾取し、飽和重曹水で中和した後、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、標記化合物720mgを得た。収率92%。

### 工程3

1-(tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル340mgを乾燥テトラヒドロフラン50mlに溶解し、トリホスゲン228mgを加え、氷冷下にてトリエチルアミン0.9mlを5回に分け、15分間かけて加え、室温で5分攪拌した後、工程2で得た1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンのテトラヒドロフラン10ml溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標記化合物870mgを得た。収率79%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

1.04(9H, s), 1.26(9H, s), 1.34(3H, t), 3.94(1H, dd), 4.09(1H, d), 4.32(2H, q),  
4.36(1H, t), 4.77~4.88(1H, m), 5.32(1H, d), 6.29(1H, d), 7.11~7.52(7H, m),  
7.61(1H, d), 7.92(1H, s)

### 工程4

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

1 - (tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 500 mg をメタノール 20 ml に溶解し、水酸化リチウム・一水和物 191 mg を水 10 ml に溶解した溶液を加え、50 °C で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1N塩酸で酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エタノールとイソプロピルエーテルの混合溶媒より再結晶して、標記化合物 380 mg を得た。収率 73%。

融点：231~233°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.06(9H, s), 1.29(9H, s), 4.06~4.18(2H, m), 4.39(1H, t), 4.67~4.78(1H, m),  
5.23(1H, d), 7.13~8.32(11H, m)

MS(FAB)m/z : 523(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1 1

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5 - (4-クロロフェニル) カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(4-クロロフェニル) カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりに 4-クロロベンゾイルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.43(9H, s), 4.16~4.23(1H, m), 4.35~4.49(1H, m), 4.62~4.76(1H, m),  
5.54(1H, brd), 6.76~7.27(8H, m), 8.18(1H, s)

#### 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニル  
 アミノ - 5 - (4-クロロフェニル) カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒド  
 ロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程2において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミ  
 ノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジ  
 アゼピンの代わりに2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 -  
 (4-クロロフェニル) カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1,  
 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 42(9H, s), 2. 55(3H, s), 4. 20(1H, dd), 4. 25~4. 45(1H, m), 4. 64~4. 79(1H, m),  
 4. 95(1H, d), 5. 39(1H, d), 5. 59(1H, d), 6. 72~7. 50(11H, m), 7. 81(1H, d)

### 工程3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (4-クロロフェニ  
 ル) カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼ  
 ピン - 3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例1の工程3において、1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3  
 -tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラ  
 ヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1 - (2-トルオイルメチ  
 ル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (4-クロロフ  
 ェニル) カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジ  
 アゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、  
 標記化合物を得た。

融点 : 212~214°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

2. 21(3H, s), 2. 47(3H, s), 4. 20(1H, dd), 4. 40~4. 58(1H, m), 4. 90~5. 10(2H, m),  
 5. 29(1H, d), 6. 26(1H, d), 6. 79(1H, d), 6. 95~7. 50(19H, m), 7. 77(1H, d)

MS(FAB)m/z : 581(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 1 2

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - アセチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - アセチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりにアセチルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 41(9H, s), 1. 80(3H, s), 3. 78~3. 91(1H, m), 4. 43~4. 68(2H, m),

5. 49(1H, brs), 7. 10~7. 44(4H, m), 8. 05(1H, s)

#### 工程 2

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - アセチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - アセチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 40(9H, s), 1. 90(3H, s), 2. 46(3H, s), 3. 84(1H, dt), 4. 59(2H, d), 5. 12(2H, q),

5. 49(1H, d), 7. 72~7. 46(7H, m), 7. 72(1H, d)

#### 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - アセチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - アセチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 215 ~ 217°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 94(3H, s), 2. 25(3H, s), 2. 35(3H, s), 4. 37(1H, dd), 4. 72(1H, t),  
4. 82 ~ 4. 97(2H, m), 5. 38(1H, d), 6. 33(1H, d), 6. 79(1H, d), 7. 06 ~ 7. 69(12H, m)

MS(FAB)m/z : 485(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 1 3

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

### 工程 1

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 0 の工程 3 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 4 の工程 3 で得た 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4,

5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.05(9H, s), 1.35(3H, t), 2.39(3H, s), 2.49(3H, s), 3.96(1H, dd),  
4.29~4.42(4H, m), 4.80~4.87(1H, m), 5.49(1H, d), 6.26(1H, d),  
7.04~7.94(12H, m)

## 工程 2

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例10の工程4において、1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 246~248°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.08(9H, s), 2.39(3H, s), 2.56(3H, s), 4.11(1H, dd), 4.43(1H, dd), 4.58(1H, d),  
4.76~4.86(1H, m), 5.48(1H, d), 7.06~7.74(11H, m), 8.18(1H, s), 8.35(1H, d),  
10.50(1H, br)

MS(FAB)m/z : 571(MH)<sup>+</sup>

## 工程 3

(+) - 1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジ

アゼピン及び (-) - 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 4 の工程 3 で得た 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 5. 6 0 g を酢酸エチル 1 5 0 ml に溶解し、(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸 1 水和物 4. 4 3 g を加え攪拌した後、析出する白色結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、ジベンゾイル酒石酸塩 4. 2 4 g (融点: 167 ~ 168°C) を得た。濾液と洗浄液は別に保存した。濾取したこの結晶を飽和重曹水に懸濁し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、(+)-1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを得た。光学純度 99% ee (液体クロマトグラフィーで測定)。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1, MeOH) : +45.2°

上記で得た濾液と洗浄液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル 8 0 ml に溶解した後 (-)-ジベンゾイル-L-酒石酸 1 水和物 2. 4 5 g を加え室温で攪拌した。析出した白色結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、ジベンゾイル酒石酸塩 4. 2 6 g (融点: 166~167°C) を得た。この塩を飽和重曹水に懸濁し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、(-)-1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを得た。光学純度 99% ee (液体クロマトグラフィー)。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1, MeOH) : -45.5°



## 工程 4

(+) - 3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

イソフタル酸モノベンジル 2. 06 g を無水 1, 4 - ジオキサン 15 ml に溶解し、ジフェニルリン酸アジド 2. 43 g 及びトリエチルアミン 0. 97 g を加え、内温 75 ~ 80 °C で 2 時間 30 分間攪拌した。この液を室温に冷却した後、工程 3 で得た (+) - 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 18 g を無水 1, 4 - ジオキサン 10 ml に溶解した液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) で精製して、白色アモルファスの (+) - 1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル ) ウレア 2. 91 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( CDC <sub>2</sub> ) δ :

1. 04 ( 9H, s ), 2. 38 ( 3H, s ), 2. 46 ( 3H, s ), 3. 94 ( 1H, dd ), 4. 31 ~ 4. 40 ( 2H, m ),  
4. 82 ~ 4. 86 ( 1H, m ), 5. 31 ( 2H, s ), 5. 39 ( 1H, d ), 6. 41 ( 1H, br ),  
7. 02 ~ 7. 41 ( 12H, m ), 7. 57 ~ 7. 66 ( 3H, m ), 7. 74 ( 1H, br ), 7. 95 ( 1H, s )

この化合物をメタノール 50 ml とテトラヒドロフラン 10 ml の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素 300 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、さらにイソプロピルエーテルを加え析出固体を濾取することにより、標記化合物 2. 05 g を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1, MeOH) : +21.7°

融点 : 160~161°C (収縮)

#### 工程 5

(-) - 3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

工程 4 において、(+) - 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに (-) - 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1, MeOH) : -20.2°

融点 : 160~161°C (収縮)

#### 実施例 14

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - メチルフェニル ) ウレアの製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりにシクロヘキシルカルボニルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

0.80~1.26(2H, m), 1.35~1.69(17H, m), 1.93~2.07(1H, m),

3.78~3.85(1H. m), 4.46~4.63(2H. m), 5.42(1H. brd), 7.15~7.42(4H. m),  
7.89(1H. s)

## 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ - 5-シクロヘキシルカルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H  
- 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミ  
ノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジ  
アゼピンの代わりに 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-シ  
クロヘキシルカルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベン  
ゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.84~1.89(19H. m), 2.05~2.22(1H. m), 2.50(3H. s), 3.84(1H. dd),  
4.54(1H. t), 4.55~4.65(1H. m), 4.82(1H. d), 5.30(1H. d), 5.49(1H. d),  
7.21~7.45(7H. m), 7.75(1H. d)

## 工程 3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5-シクロヘキシルカル  
ボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3  
- イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3  
- tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラ  
ヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2-トルオイルメチ  
ル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-シクロヘキシル  
カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン  
を用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合  
物を得た。

融点：148～151°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ：

0.80～1.95(10H, m), 2.10～2.25(1H, m), 2.26(3H, s), 2.43(3H, s),  
3.87(1H, dd), 4.56(1H, t), 4.80～5.00(2H, m), 5.24(1H, d), 6.13(1H, d),  
6.81(1H, d), 7.00～7.50(11H, m), 7.68(1H, d)

MS(FAB)m/z：553(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 15

1 - [1 - (N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

1 - (N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 3 で得た 2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 930 mg のトルエン 25 ml 溶液に、2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド 661 mg、1N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml 及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド 77 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 125 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2：1) で精製して、無色油状物の標記化合物 1.09 g を得た。収率 85.0%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ：

3.34(3H, s), 3.56(1H, dd), 3.79(1H, d), 4.21(1H, dd), 4.57～4.72(2H, m),

5. 07(2H, s), 5. 91(1H, d), 6. 69(2H, d), 6. 81(1H, t), 7. 10~7. 50(16H, m)

## 工程 2

1 - (N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1 - (N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1. 10 g に 25% 臭化水素酸-酢酸 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体を濾取し、この固体に水及び飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、無色油状物の標記化合物 710 mg を得た。収率 86.1%。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1. 68(2H, brs), 3. 36(3H, s), 3. 52(1H, dd), 3. 64~3. 82(2H, m), 3. 94(1H, dd),  
4. 74(1H, d), 6. 69(2H, d), 6. 80(1H, t), 7. 10~7. 52(11H, m)

## 工程 3

1 - [1 - (N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレア・1. 5水和物の製造

1 - (N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 500 mg の無水塩化メチレン 10 ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 243 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を無水テトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、3-(メチルスルホニルアミノカルボニル)アニリン 321 mg 及びトリエチルアミン 0. 21 ml を加え、一夜加熱還

流した。この液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して、白色固体の標記化合物240mgを得た。

融点：242～244°C（分解）

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ:

2.87(3H, s), 3.21(3H, s), 3.54(1H, dd), 4.02(1H, dd), 4.23(1H, d), 4.49(1H, d),

4.50～4.64(1H, m), 6.44(1H, d), 6.71～6.83(3H, m), 7.05～7.54(15H, m),

7.83(1H, t), 8.68(1H, brs)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3346, 1653, 1593, 1549, 1497

MS(FAB)m/z: 641(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 16

1 - (1 - tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

1 - tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン気流下で60%水素化ナトリウム400mgの無水テトラヒドロフラン30ml懸濁液中に、参考例3で得た2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.94gの無水テトラヒドロフラン30ml溶液を0°Cにて加え、室温で1時間攪拌した。この液にプロモ酢酸tert-ブチル1.46gの無水テトラヒドロフラン15ml溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水300mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物にイソプロピルエーテルを加え粉

碎し濾取することにより、白色固体の標記化合物 1.74 g を得た。収率 69.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.44(9H, s), 3.62(1H, dd), 4.11(1H, d), 4.18~4.28(1H, m), 4.57~4.70(2H, m),  
5.08(2H, s), 5.89(1H, d), 6.74(2H, d), 6.86(1H, t), 7.14~7.38(11H, m)

## 工程 2

1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 1.50 g のメタノール 50 ml 懸濁液に 10%パラジウム炭素 150 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1）で精製して、無色油状物の標記化合物 920 mg を得た。収率 83.5%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.48(9H, s), 1.65(2H, brs), 3.52~3.63(1H, m), 3.68~3.77(1H, m),  
3.93~4.01(1H, m), 4.02(1H, d), 4.76(1H, d), 6.75(2H, d), 6.85(1H, t),  
7.14~7.30(6H, m)

## 工程 3

1-(1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 15 の工程 3 において、1-(N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-tert-ブトキシカルボニ

ルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 36(9H, s), 2. 95(3H, s), 3. 61(1H, dd), 4. 01(1H, dd), 4. 48~4. 73(3H, m),  
6. 60~6. 92(4H, m), 7. 13~7. 58(10H, m), 7. 81(1H, brs), 8. 96(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3368, 1746, 1668, 1593

MS(FAB) $m/z$  : 612(MH $^+$ )

#### 実施例 17

1- [1- (2, 2, 2-トリフルオロ) エチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3- (3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

1- (2, 2, 2-トリフルオロ) エチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン気流下、参考例 3 で得た 2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 650 mg の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml 懸濁液に、炭酸カリウム 464 mg 及び 1-ヨード-2, 2, 2-トリフルオロエタン 0. 50 ml を加え、内温 85 °C で 1 夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、白色固体の標記化合物 374 mg を得た。収率 47. 4 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :



3. 63(1H, dd), 4. 00~4. 20(2H, m), 4. 53~4. 71(1H, m), 4. 88~5. 10(3H, m),  
5. 79(1H, d), 6. 76(2H, d), 6. 90(1H, t), 7. 03~7. 40(11H, m)

MS(EI)m/z : 469(M<sup>+</sup>)

## 工程 2

1 - (2, 2, 2-トリフルオロ)エチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1 - (2, 2, 2-トリフルオロ)エチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 480 mg のメタノール 15 ml 懸濁液に 10%パラジウム炭素 48 mg を加え、水素雰囲気下、50℃で2時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧濃縮して、無色油状物の標記化合物 334 mg を得た。収率 97.7%。

## 工程 3

1 - [1 - (2, 2, 2-トリフルオロ)エチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 15 の工程 3 において、1 - (N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2, 2, 2-トリフルオロ)エチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

2. 99(3H, s), 3. 60~3. 75(1H, m), 3. 88~4. 04(1H, m), 4. 47~4. 68(2H, m),  
4. 96~5. 18(1H, m), 6. 63~6. 90(4H, m), 7. 08~7. 56(9H, m), 7. 69~7. 85(2H, m),  
8. 99(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 576(MH)<sup>+</sup>

### 実施例 18

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 15 の工程 1 において、2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミドの代わりに2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

2.51(3H, s), 3.64(1H, dd), 4.26(1H, dd), 4.65~4.75(1H, m), 4.80(1H, d),  
5.09(2H, s), 5.36(1H, d), 5.91(1H, d), 6.74(2H, d), 6.87(1H, t),  
7.14~7.42(14H, m), 7.70(1H, d)

#### 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 17 の工程 2 において、1-(2, 2, 2-トリフルオロ)エチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

#### 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 15 の工程 3 において、1 - (N - フェニル - N - メチル) カルバモイルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 210 ~ 220°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

2. 40(3H, s), 2. 94(3H, s), 3. 60(1H, dd), 4. 04(1H, dd), 4. 58 ~ 4. 63(1H, m),

5. 17(1H, d), 5. 38(1H, d), 6. 68(1H, d), 6. 77 ~ 6. 98(3H, s), 7. 15 ~ 7. 58(13H, m),

7. 83(1H, brs), 7. 89(1H, d), 8. 99(1H, s)

MS(FAB)m/z : 626(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 19

1 - (1 - メトキシメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 15 の工程 3 において、1 - (N - フェニル - N - メチル) カルバモイルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに参考例 3 の工程 7 で得た 1 - メトキシメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 199 ~ 205°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

2. 91(3H, s), 3. 16(3H, s), 3. 66(1H, dd), 3. 97(1H, dd), 4. 52~4. 57(1H, m),  
 5. 20(1H, d), 5. 30(1H, d), 6. 66(1H, d), 6. 76~6. 87(3H, m), 7. 13~7. 84(11H, m),  
 8. 96(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 576(M+K)<sup>+</sup>

#### 実施例 20

1 - [2-オキソ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-クロロアセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりにクロロアセチルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ :

1. 41(9H, s), 3. 77(2H, ABq), 3. 90~3. 96(1H, m), 4. 50~4. 65(2H, m),  
 5. 58(1H, brs), 7. 16~7. 52(4H, m), 8. 16(1H, s)

#### 工程 2

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(1-メチル)ピペラジノ]メチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-クロロアセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2. 16 g のアセトン 100 ml 溶液に N-メチルピペラジン 612 mg、炭酸カリウム 845 mg 及びヨウ化カリウム 100 mg を加え 3 時間還流した。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル NH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール = 50 : 1）

で精製して、標記化合物 2. 35 g を得た。収率 92%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 41(9H, s), 2. 16~2. 50(11H, m), 2. 75(1H, d), 2. 90(1H, d), 3. 80~3. 88(1H, m),  
4. 48~4. 65(2H, m), 5. 50(1H, d), 7. 13~7. 43(4H, m), 8. 29(1H, brs)

### 工程 3

1 - [2 - オキソ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

2. 00~2. 25(14H, m), 2. 77(1H, s), 3. 55~3. 70(1H, m), 4. 38~4. 50(2H, m),  
6. 62~6. 75(2H, m), 7. 04~7. 55(8H, m), 8. 70(1H, s), 10. 17(1H, s)

MS(FAB)m/z : 451(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 2 1

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

### 工程 1

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチルカルボニル - 1, 3,

## 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程2において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに実施例20の工程2で得た2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 40(9H, s), 2. 27(3H, s), 2. 32~2. 65(11H, m), 2. 97(2H, ABq),  
 3. 78~3. 90(1H, m), 4. 51~4. 63(2H, m), 5. 10(2H, s), 5. 49(1H, d),  
 7. 22~7. 47(7H, m), 7. 73(1H, d)

## 工程2

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例1の工程3において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 245~247°C

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2. 20(3H, s), 2. 26(3H, s), 2. 30~2. 62(11H, m), 2. 93(1H, d), 3. 04(1H, d),  
 3. 88(1H, dd), 4. 70(1H, t), 4. 84~4. 92(1H, m), 4. 95(1H, d), 5. 17(1H, d),

6. 21(1H. d), 6. 82(1H. d), 7. 00~7. 67(11H. m), 7. 67(1H. d)

MS(FAB)m/z : 583(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 2 2

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンゾイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりにベンゾイルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 43(9H. s), 4. 17(1H. dd), 4. 43(1H. t), 4. 63~4. 73(1H. m), 5. 55(1H. brd),  
6. 70~7. 27(9H. m), 8. 16(1H. s)

### 工程 2

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンゾイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンゾイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 42(9H. s), 2. 57(3H. s), 4. 21~4. 49(2H. m), 4. 70~4. 90(2H. m),  
5. 47~5. 69(2H. m), 6. 76~7. 54(12H. m), 7. 83(1H. d)

## 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンゾイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

2. 19(3H, s), 2. 50(3H, s), 4. 21(1H, dd), 4. 42~4. 60(1H, m), 4. 92(1H, d),  
4. 92~5. 10(1H, m), 5. 43(1H, d), 6. 34(1H, d), 6. 74~6. 85(2H, m),  
6. 90~7. 08(4H, m), 7. 10~7. 45(11H, m), 7. 79(1H, d)

MS(FAB)m/z : 547(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 2 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

## 工程 1

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ベンゾイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 10 の工程 2 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 22 の工程 2 で得た 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボ



ニルアミノ-5-ベンゾイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

## 工程 2

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ベンゾイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 15 の工程 3 において、1-(N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ベンゾイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

2.45(3H, s), 2.92(3H, m), 3.85~4.05(1H, m), 4.20~4.40(1H, m),

4.65~4.72(1H, m), 5.20(1H, d), 5.53(1H, d), 6.75(1H, d), 6.85~7.58(16H, m),

7.83(1H, s), 8.03(1H, d), 8.93(1H, s)

MS(FAB)m/z : 654(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 2 4

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ベンジル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

## 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ベンジル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 832 mg をメタノール 20 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 445 mg 及びベンジルブロミド 906 mg を加え、一夜攪拌し

た。反応液を減圧濃縮後、水を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄して、標記化合物 980 mg を得た。収率 86.9%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 37(9H, s), 3. 21(1H, t), 3. 45~3. 52(1H, m), 4. 09(1H, d), 4. 44(1H, d),  
4. 45~4. 58(1H, m), 5. 44(1H, br d), 6. 98~7. 31(9H, m), 7. 68(1H, s)

## 工程 2

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンジル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンジル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 37(9H, s), 2. 54(3H, s), 3. 21(1H, t), 3. 43(1H, t), 4. 05(1H, d), 4. 40(1H, d),  
4. 49~4. 54(1H, m), 4. 71(1H, d), 5. 44(1H, d), 5. 48(1H, brs),  
7. 03~7. 43(12H, m), 7. 74(1H, d)

## 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンジル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - トルオイルメチル)

ル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンジル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 169 ~ 172°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

2. 22(3H, s), 2. 48(3H, s), 3. 18(1H, dd), 3. 50(1H, dd), 4. 02(1H, d), 4. 38(1H, d),  
4. 73 ~ 4. 90(2H, m), 5. 37(1H, d), 6. 06(1H, d), 6. 75 ~ 7. 40(17H, m), 7. 66(1H, d)

MS(FAB)m/z : 533(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 2 5

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ベンジル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル ) ウレアの製造

#### 工程 1

1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ベンジル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 0 の工程 2 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 2 4 の工程 2 で得た 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンジル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

#### 工程 2

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ベンジル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル ) ウレアの製造

実施例 1 5 の工程 3 において、1 - ( N - フェニル - N - メチル ) カルバモイ

ルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ベンジル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

2.45(3H, s), 3.03(3H, s), 3.07~3.15(1H, m), 3.30~3.36(1H, m), 4.16(1H, d),  
4.39(1H, d), 4.44~4.59(1H, m), 4.99(1H, d), 5.39(1H, d), 6.56(1H, d),  
7.14~7.51(16H, m), 7.78(1H, s), 7.92(1H, d), 8.78(1H, s)

MS(FAB)m/z : 640(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 26

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(N-シクロヘキシルカルバモイル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

##### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(N-シクロヘキシルカルバモイル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 800 mg のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にイソシアン酸シクロヘキシル 363 mg を加え 2 日間還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル 1 : 1) で精製して、標記化合物 790 mg を得た。収率 68%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.80~2.02(19H, m), 3.51~3.73(1H, m), 3.80~4.07(2H, m),  
4.33~4.55(2H, m), 5.43(1H, brd), 7.15~7.37(4H, m), 7.90(1H, s)

##### 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニル  
 アミノ - 5 - (N-シクロヘキシルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5-テトラヒ  
 ドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程2において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミ  
 ノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジ  
 アゼピンの代わりに2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 -  
 (N-シクロヘキシルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H -  
 1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

0.95~1.76(17H, m), 1.81~1.99(2H, m), 2.42(3H, s), 3.57~3.77(1H, m),

3.90(1H, dd), 4.27(1H, t), 4.49~4.61(1H, m), 4.65(1H, d), 5.02(1H, d),

5.39~5.49(2H, m), 7.20~7.44(7H, m), 7.75(1H, d)

### 工程3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (N-シクロヘキシ  
 ルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジア  
 ゼピン - 3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例1の工程3において、1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3  
 -tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラ  
 ヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1 - (2-トルオイルメチ  
 ル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (N-シクロヘ  
 キシルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾ  
 ジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、  
 標記化合物を得た。

融点 : 117~119°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

0.96~1.67(8H, m), 1.82~1.96(2H, m), 2.27(3H, s), 2.37(3H, s),

3.60~3.75(1H, m), 3.94(1H, dd), 4.36(1H, t), 4.80~4.90(2H, m), 4.96(1H, d),  
 5.54(1H, d), 6.27(1H, d), 6.81(1H, brs), 7.04~7.44(10H, m), 7.64(1H, s),  
 7.69(1H, d)

MS(FAB)m/z : 568(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 27

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりに N, N-ジメチルカルバモイルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.41(9H, s), 2.52(6H, s), 3.69(1H, t), 4.17(1H, dd), 4.47~4.58(1H, m),  
 5.38(1H, d), 7.08~7.13(2H, m), 7.22~7.29(2H, m), 7.90(1H, s)

#### 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (N, N-ジメチル) カルバモイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 40(9H, s), 2. 54(3H, s), 2. 59(6H, s), 3. 62~3. 71(1H, m), 4. 17~4. 24(1H, m),  
4. 55~4. 66(2H, m), 5. 38~5. 48(2H, m), 7. 08~7. 46(7H, m), 7. 75(1H, d)

### 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 199~201°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

2. 21(3H, s), 2. 50(3H, s), 2. 61(6H, s), 3. 79(1H, t), 4. 19(1H, dd), 4. 68(1H, d),  
4. 88~4. 96(1H, m), 5. 43(1H, d), 6. 24(1H, d), 6. 71~7. 76(13H, m)

MS(FAB)m/z : 514(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 2 8

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロペンチルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロペンチルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製

## 造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりにシクロペンチルカルボニルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.24~1.47(11H, m), 1.53~1.78(5H, m), 1.82~1.97(1H, m), 2.32~2.43(1H, m),  
3.80~3.87(1H, m), 4.50~4.66(2H, m), 5.42(1H, brd), 7.14~7.41(4H, m),  
7.72(1H, s)

## 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-シクロペンチルカルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-シクロペンチルカルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.26~1.98(17H, m), 2.44~2.59(4H, m), 3.77~3.92(1H, m),  
4.55~4.66(2H, m), 4.87(1H, d), 5.24(1H, d), 5.50(1H, d), 7.22~7.45(7H, m),  
7.74(1H, d)

## 工程 3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5-シクロペンチルカルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラ



ヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点：186~188°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.28~1.56(2H, m), 1.58~2.94(6H, m), 2.26(3H, s), 2.44(3H, s), 2.54(1H, t),  
3.88(1H, dd), 4.63(1H, t), 4.84~4.95(1H, m), 4.96(1H, d), 5.18(1H, d),  
6.19(1H, d), 6.81(1H, d), 7.02~7.48(11H, m), 7.68(1H, d)

MS(FAB)m/z : 539(MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 29

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-イソブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-イソブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程1において、塩化ピバロイルの代わりにイソブチリルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

0.87(3H, d), 1.08(3H, d), 1.41(9H, s), 2.32(1H, q), 3.78~3.87(1H, m),  
4.47~4.70(2H, m), 5.43(1H, d), 7.13~7.45(4H, m), 7.62(1H, s)

#### 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-イソブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベ

### ソゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-イソブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.99(3H, d), 1.13(3H, d), 2.46(1H, q), 2.52(3H, s), 3.86(1H, dd),  
4.26~4.64(2H, m), 4.74(1H, d), 5.35(1H, d), 5.51(1H, d), 7.23~7.49(7H, m),  
7.74(1H, d)

### 工程 3

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-イソブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-イソブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 174.5~175.5°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.03(3H, d), 1.15(3H, d), 2.26(3H, s), 2.42~2.54(4H, m), 3.90(1H, dd),  
4.63(1H, dd), 4.79(1H, d), 4.81~4.95(1H, m), 5.31(1H, d), 6.14(1H, d),  
6.82(1H, d), 7.00~7.45(11H, m), 7.67(1H, d)

MS(FAB)m/z : 513(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 30

3 - [3 - [1 - [N-フェニル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル] - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

1 - [N-フェニル-N-(2-ベンジルオキシエチル)カルバモイルメチル] - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりに 2-ブロモ-[N-フェニル-N-(2-ベンジルオキシエチル)]アセトアミドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta$  :

0.89(9H, s), 1.39(9H, s), 3.53~3.97(5H, m), 4.09~4.31(2H, m),

4.42~4.70(4H, m), 5.54(1H, d), 7.14~7.49(14H, m)

## 工程 2

1 - [1 - [N-フェニル-N-(2-ベンジルオキシエチル)カルバモイルメチル] - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 10 の工程 2 において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-[N-フェニル-N-(2-ベンジルオキシエチル)カルバモイルメチル]-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 10 の工程 3 に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.92(9H, s), 1.33(3H, t), 3.50~3.77(4H, m), 3.91(1H, dd), 4.16 ~4.48(6H, m),  
4.68~4.87(2H, m), 6.41(1H, d), 7.16~7.60(18H, m), 7.95(1H, s)

### 工程 3

3 - [3 - [1 - [N-フェニル-N-(2-ベンジルオキシエチル)カルバモイルメチル] - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - [N-フェニル-N-(2-ベンジルオキシエチル)カルバモイルメチル] - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア 1.01 g をメタノール 30 ml に溶解し、水酸化リチウム 294 mg を溶解した水溶液 30 ml を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に 1 N 塩酸を加えて酸性とし、析出晶を濾取することにより、標記化合物 770 mg を得た。収率 79%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.94(9H, s), 3.64~3.72(3H, m), 3.83~3.92(1H, m), 4.06~4.20(2H, m),  
4.34(1H, t), 4.45~4.72(4H, m), 7.22~7.73(18H, m), 8.21(1H, s),  
8.33(1H, d), 10.50(1H, brs)

### 工程 4

3 - [3 - [1 - [N-フェニル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル] - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

3 - [3 - [1 - [N-フェニル-N-(2-ベンジルオキシエチル)カルバモイルメチル] - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸 770 mg をエタノール 50 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気

下、50℃で2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、標記化合物580mgを得た。収率87%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.95(9H, s), 3.71~4.12(7H, m), 4.30~4.79(3H, m), 7.03(1H, d),

7.21~7.75(13H, m), 8.10(2H, brs)

MS(FAB)m/z : 602(MH<sup>+</sup>)

### 実施例31

3 - [3 - [1 - [N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸・塩酸塩の製造  
工程1

1 - [N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程2において、2 - ブロモ - 2' - メチルアセトフェノンの代わりに2 - ブロモ - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アセトアミドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.97(9H, s), 1.42(9H, s), 1.44~1.59(2H, m), 1.91~1.97(2H, m),

2.05~2.19(2H, m), 2.74~2.83(2H, m), 3.48(2H, s), 3.76(1H, d),

3.77~3.89(2H, m), 4.25~4.46(2H, m), 4.92(1H, d), 5.35(1H, d), 6.35(1H, d),

7.18~7.49(9H, m)

### 工程2

1 - [N - (ピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - [N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 0 g のエタノール 100 ml 溶液にギ酸アンモニウム 1.92 g 及び 10% パラジウム炭素 300 mg を加え、5 時間還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製して、標記化合物 1.1 g を得た。収率 62%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.98(9H, s), 1.31~1.44(11H, m), 1.59(1H, brs), 1.86~2.00(2H, m),  
2.63~2.74(2H, m), 3.01~3.12(2H, m), 3.76~3.93(3H, m), 4.32(1H, t),  
4.39~4.73(1H, m), 4.91(1H, d), 5.42(1H, d), 6.37(1H, d), 7.21~7.35(2H, m),  
7.42~7.52(2H, m)

### 工程 3

1 - [N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - [N - (ピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1 g をアセトニトリルとメタノール (1 : 1) の混合溶媒 100 ml に溶解し、37% ホルマリン水溶液 2 ml 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 377 mg を加え、酢酸 1 ml 滴下し、50°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して、標記化合物 640 mg を得た。収率 52%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.98(9H, s), 1.41(9H, s), 1.43~1.58(2H, m), 1.84~1.97(2H, m),  
 2.03~2.16(2H, m), 2.26(3H, s), 2.66~2.78(2H, m), 3.78(1H, d),  
 3.79~3.88(2H, m), 4.30(1H, t), 4.38~4.57(1H, m), 4.89(1H, d), 5.41(1H, d),  
 6.32(1H, d), 7.19~7.35(2H, m), 7.41~7.55(2H, m)

#### 工程 4

1 - [1 - [N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル]  
 - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ  
 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ベンジルオキシカル  
 ボニルフェニル) ウレア・塩酸塩の製造

実施例 10 の工程 2 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキ  
 ソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 -  
 テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - [N - (1 - メ  
 チルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - tert - ブ  
 トキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2  
 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、1 - [N - (1 - メ  
 チルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - アミノ -  
 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼ  
 ピンを得た。

イソフタル酸モノベンジルエステル 364 mg のジオキササン 50 ml 溶液にジフェ  
 ニルリン酸アジド 391 mg 及びトリエチルアミン 152 mg を加え、80 °C で発泡  
 しなくなるまで攪拌した。反応液を室温まで冷却し、先に得た 1 - [N - (1 -  
 メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - アミノ  
 - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジア  
 ゼピン 490 mg のジオキササン 10 ml 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。この  
 液を減圧濃縮し、残留物に塩化メチレンを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次  
 洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム：メタノール＝5：1)で精製した後、常法に従って4N塩酸－ジオキサン溶液を加えて塩酸塩とし、標記化合物300mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.01(9H, s), 1.45~2.19(6H, m), 2.26(3H, s), 2.73~2.85(2H, m),  
3.75~3.90(2H, m), 3.93(1H, dd), 4.39(1H, t), 4.68~4.75(1H, m), 5.07(1H, d),  
5.33(2H, s), 6.28(1H, d), 7.07(1H, d), 7.24~7.95(13H, m), 8.31(1H, s)

#### 工程5

3-[3-[1-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイルメチル]-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸・塩酸塩の製造

1-[1-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイルメチル]-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレア・塩酸塩300mgのエタノール50ml溶液に10%パラジウム炭素100mgを加え、水素雰囲気下、50°Cで1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物にエタノールを加え析出晶を濾取することにより標記化合物を得た。収率92%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

0.92(9H, s), 1.65~2.05(4H, m), 2.70(3H, s), 2.91~3.52(4H, m), 3.66(1H, dd),  
3.73~4.03(2H, m), 4.22(1H, t), 4.35~4.49(1H, m), 4.67(1H, d), 6.73(1H, d),  
7.27~7.61(7H, m), 7.99(1H, t), 8.34(1H, d), 9.16(1H, s), 10.40(1H, brs),  
12.50(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 579(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例32

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3



— (3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例1の工程3において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点：252~255°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1. 03(9H, s), 1. 26(9H, s), 2. 24(3H, s), 3. 95(1H, dd), 4. 31(1H, t), 4. 08(1H, d),  
4. 70~4. 87(1H, m), 5. 27(1H, d), 6. 10(1H, d), 6. 73~6. 82(2H, m),  
6. 92~7. 18(4H, m), 7. 22~7. 48(3H, m)

MS(FAB)m/z : 493(MH)<sup>+</sup>

実施例33

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)]ウレイド]フェニルチオ酢酸の製造

工程1

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例15の工程1において、2-プロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミドの代わりにプロモメチル-tert-ブチルケトンを用いて同様の操作を行い、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1. 26(9H, s), 3. 62(1H, dd), 4. 14~4. 43(2H, m), 4. 56~4. 74(1H, m),  
 5. 07(2H, s), 5. 14(1H, d), 5. 80~5. 95(1H, m), 6. 77(2H, d), 6. 86(1H, t),  
 7. 06~7. 46(11H, m)

次いで実施例 17 の工程 2 に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 28(9H, s), 1. 67(2H, brs), 3. 57(1H, dd), 3. 77(1H, dd), 3. 98(1H, dd),  
 4. 19(1H, d), 5. 26(1H, d), 6. 77(2H, d), 6. 85(1H, t), 7. 05~7. 30(6H, m)

### 工程 2

1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - エトキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレアの製造

3 - アミノフェニルチオ酢酸エチル 262 mg のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に、氷冷下トリホスゲン 138 mg を加え、次いでトリエチルアミン 0. 55 ml を 0. 11 ml ずつ 5 回、15 分かけて加えた。室温で 5 分攪拌後、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 500 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 330 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 20(3H, t), 1. 24(9H, s), 3. 62(2H, s), 3. 65~3. 76(1H, m), 4. 14(2H, q),  
 4. 15~4. 21(1H, m), 4. 45(1H, d), 4. 84~4. 95(1H, m), 5. 11(1H, d), 6. 29(1H, d),  
 6. 76~6. 87(3H, m), 6. 96~7. 45(11H, m)

### 工程 3

3 - [ 3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル

1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド] フェニルチオ酢酸の製造

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-エトキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレア 290 mgのメタノール 10 ml溶液に水酸化リチウム 1水和物 104 mgを溶解した水溶液 5 mlを加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、1N塩酸を加えて酸性とし析出晶を濾取することにより、標記化合物 260 mgを得た。収率 94%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

1.24(9H, s), 3.62(2H, s), 3.70(1H, dd), 4.16(1H, dd), 4.43(1H, d),

4.85~4.93(1H, m), 5.10(1H, d), 5.50(1H, brs), 6.65(1H, d),

6.75~7.33(13H, m), 7.39(1H, s)

MS(FAB)m/z : 561(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 3 4

3 - [3 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド] フェニルスルフィニル酢酸の製造

#### 工程 1

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-エトキシカルボニルメチルスルフィニルフェニル) ウレアの製造

実施例 3 3の工程 2で得た 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-エトキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレア 460 mgを塩化メチレン 20 mlに溶解し、氷冷下でm-クロロ過安息香酸 170 mgを加え 30 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製して、標記化合物320mgを得た。収率68%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

1.58及び1.70(3H,それぞれt), 1.25(9H, s), 3.70~3.89(3H, m), 4.10(1H, q),  
4.11(1H, q), 4.15~4.23(1H, m), 4.45(1H, dd), 4.83~4.94(1H, m),  
5.16(1H, d), 6.65~6.88(4H, m), 7.13~7.35(8H, m), 7.54~7.59(1H, m),  
7.67~7.73(1H, m), 7.90(1H, d)

## 工程2

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]フェニルスルフィニル酢酸の製造

実施例33の工程3において、1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルメチルチオフェニル)ウレアの代わりに1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルメチルスルフィニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.17(9H, s), 3.54~3.79(3H, m), 3.96~4.05(1H, m), 4.53~4.63(1H, m),  
4.75(1H, d), 5.11(1H, d), 6.77~6.89(4H, m), 7.11~7.49(10H, m), 7.77(1H, s),  
9.29(1H, s)

MS(FAB)m/z : 599(MH<sup>+</sup>)

## 実施例35

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル

1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド] フェノキシ酢酸の製造

#### 工程 1

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-エトキシカルボニルメトキシフェニル) ウレアの製造

実施例 33 の工程 2 において、3-アミノフェニルチオ酢酸エチルの代わりに 3-アミノフェノキシ酢酸エチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 24(9H, s), 1. 27(3H, t), 3. 67(1H, dd), 4. 18~4. 23(1H, m), 4. 24(2H, q),  
4. 42(1H, d), 4. 55(2H, s), 4. 83~4. 91(1H, m), 5. 12(1H, d), 6. 23(1H, d),  
6. 57(1H, dd), 6. 76~6. 92(5H, m), 7. 03~7. 23(8H, m)

#### 工程 2

3 - [3 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド] フェノキシ酢酸の製造

実施例 33 の工程 3 において、1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-エトキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレアの代わりに 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-エトキシカルボニルメトキシフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 22(9H, s), 3. 67(1H, dd), 4. 29(1H, dd), 4. 35(1H, d), 4. 62(2H, s),  
4. 85~4. 94(1H, m), 5. 14(1H, d), 6. 45~6. 94(6H, m), 7. 11~7. 24(8H, m),

7.39~7.45(1H. m), 7.57(1H. s)

MS(FAB)m/z : 545(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 3 6

1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - メチルアミノフェニル) ウレアの製造

実施例 3 3 の工程 1 で得た 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 350 mg の塩化メチレン 10 ml 溶液に、氷冷下で 3 - (N - tert - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ) フェニルイソシアネート 209 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、n - ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - N - tert - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノフェニル) ウレアを得た。

これを塩化メチレン 10 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。この液を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、エタノールから再結晶して、標記化合物 300 mg を得た。収率 73%。

融点 : 224~225°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 22(9H. s), 2. 77(3H. s), 3. 64(1H. dd), 3. 70(1H. brs), 4. 25(1H. dd),

4. 41(1H. d), 4. 83~4. 92(1H. m), 5. 08(1H. d), 6. 20~6. 30(2H. m),

6. 43~6. 49(1H. m), 6. 67 ~7. 25(12H. m)

MS(FAB)m/z : 522(M+Na)<sup>+</sup>

### 実施例 3 7

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例10の工程2において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに実施例1の工程2で得た1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例10の工程3、続いて実施例10の工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.08(9H, s), 2.55(3H, s), 4.16(1H, dd), 4.44(1H, t), 4.59(1H, d),  
4.75~4.87(1H, m), 5.51(1H, d), 7.24~7.59(11H, m), 7.66~7.75(2H, m),  
8.16~8.37(2H, m)

MS(FAB)m/z : 557(MH)<sup>+</sup>

### 実施例38

1-(1-フェニル-2-オキソ-5-イソブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程1

1-フェニル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.38 gをN, N-ジメチルホルムアミド 20 mlに溶解し、ヨードベンゼン 1.36 g、銅粉末 286 mg、ヨウ化銅 446 mg及び炭酸カリウム 622 mgを加え、150°Cで2時間攪拌した。不溶物

を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して標記化合物 1.00 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

3.43~3.52(2H, m), 3.99~4.10(1H, m), 4.73~4.83(1H, m), 5.08(2H, s),  
5.88(1H, d), 6.80~7.39(14H, m)

## 工程 2

1-フェニル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-イソ  
ブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの  
製造

1-フェニル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3,  
4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 300 mg を塩化メチレ  
ン 15 ml に溶解し、塩化イソブチリル 107 mg、ピリジン 79 mg、4-(N, N  
-ジメチル)アミノピリジン 1 mg を加え 2 時間還流した。反応液を 1 N 塩酸、飽  
和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精  
製して標記化合物 300 mg を得た。収率 85%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.08(3H, d), 1.19(3H, d), 2.57(1H, q), 3.85(1H, dd), 4.55(1H, t),  
4.63~4.72(1H, m), 5.08(2H, s), 5.78(1H, d), 6.98~7.42(14H, m)

## 工程 3

1-(1-フェニル-2-オキソ-5-イソブチリル-1, 3, 4, 5-テト  
ラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルフ  
ェニル)ウレアの製造

1-フェニル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-イソ  
ブチリル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
290 mg のエタノール 20 ml 溶液に 10%パラジウム炭素 30 mg を加え、水素雰



固気下で2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン20 mlに溶解し、m-トリルイソシアネート85 mgを加え、室温で30分間攪拌した。この液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、標記化合物150 mgを得た。収率52%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.07(3H, d), 1.20(3H, d), 2.28(3H, s), 2.54~2.63(1H, m), 3.88(1H, dd),

4.64(1H, t), 4.95~5.02(1H, m), 6.06(1H, d), 6.80~7.42(14H, m)

MS(FAB)m/z : 457(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 39

1-(1-フェニル-2-オキソ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

1-フェニル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 38 の工程 2 において、塩化イソブチリルの代わりにシクロヘキシルカルボニルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.95~1.30(2H, m), 1.43~1.88(8H, m), 2.16~2.28(1H, m), 3.83(1H, dd),

4.53(1H, t), 4.60~4.74(1H, m), 5.08(2H, s), 5.77(1H, d), 7.01~7.41(14H, m)

#### 工程 2

1-(1-フェニル-2-オキソ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例 38 の工程 3 において、1-フェニル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-イソブチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-フェニル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 165~168°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.95~1.95(10H, m), 2.10~2.23(1H, m), 2.30(3H, s), 3.62(1H, dd),

4.40~4.70(2H, m), 6.72(1H, d), 6.78(1H, d), 7.00~7.60(12H, m), 8.68(1H, s)

MS(FAB)m/z : 497(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 40

1-[1-(N-tert-ブチルカルバモイルメチル)-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造工程 1

1-(N-tert-ブチルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 15 の工程 1 において、2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミドの代わりにN-tert-ブチル-2-ヨードアセトアミドを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 15 の工程 2 に準じて操作し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.07(9H, s), 1.67(2H, brs), 3.52~3.75(2H, m), 3.95(1H, dd), 4.24(1H, d),

4.54(1H, d), 6.16(1H, brs), 6.81(2H, d), 6.90(1H, t), 7.17~7.41(6H, m)

#### 工程 2

1 - [1 - (N-tert-ブチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 15 の工程 3 において、1 - (N-フェニル-N-メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (N-tert-ブチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 20(9H, s), 2. 87(3H, s), 3. 25~3. 66(1H, m), 3. 93~4. 05(1H, m), 4. 19(1H, d),  
4. 49(1H, d), 4. 50~4. 65(1H, m), 6. 64(1H, d), 6. 76~6. 88(3H, m),  
7. 12~7. 58(11H, m), 7. 78(1H, brs), 8. 94(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3346, 2969

MS(FAB)m/z : 607(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 4 1

1 - [1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 2 - オキソ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン気流下で 60%水素化ナトリウム 192mg の無水N, N-ジメチルホルムアミド 20ml 懸濁液に、2 - オキソ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ

—5—フェニル—1, 3, 4, 5—テトラヒドロ—2H—1, 5—ベンゾジアゼピン 930 mgの無水N, N—ジメチルホルムアミド 20 ml溶液を加え、室温で1時間攪拌した。次いでプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール 946 mgの無水N, N—ジメチルホルムアミド 10 ml溶液を加えた後、内温 70～75℃にて一夜攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n—ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して、白色固体の標記化合物 468 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

1.06(3H, t), 1.14(3H, t), 3.40～4.20(8H, m), 4.47～4.62(1H, m), 4.80(1H, t),  
5.08(2H, s), 5.84(1H, d), 6.74(2H, d), 6.85(1H, t), 7.10～7.40(10H, m),  
7.56(1H, d)

## 工程 2

1—(2, 2—ジエトキシエチル)—2—オキソ—3—アミノ—5—フェニル—1, 3, 4, 5—テトラヒドロ—2H—1, 5—ベンゾジアゼピンの製造

実施例 16 の工程 2 において、1—tert—ブトキシカルボニルメチル—2—オキソ—3—ベンジルオキシカルボニルアミノ—5—フェニル—1, 3, 4, 5—テトラヒドロ—2H—1, 5—ベンゾジアゼピンの代わりに1—(2, 2—ジエトキシエチル)—2—オキソ—3—ベンジルオキシカルボニルアミノ—5—フェニル—1, 3, 4, 5—テトラヒドロ—2H—1, 5—ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

1.06(3H, t), 1.16(3H, t), 3.40～4.00(9H, m), 4.83(1H, t), 6.77(2H, d),  
6.84(1H, t), 7.14～7.40(7H, m), 7.55(1H, d)

## 工程 3

1—[1—(2, 2—ジエトキシエチル)—2—オキソ—5—フェニル—1,

3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例15の工程3において、1-(N-フェニル-N-メチルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2, 2-ジエトキシエチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ベンゾイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6), \delta$ :

0.91(3H, t), 0.98(3H, t), 3.00(3H, s), 3.20~3.67(5H, m), 3.80(1H, dd),  
3.87~4.00(1H, m), 4.09(1H, dd), 4.43~4.67(2H, m), 6.65(1H, d),  
6.70~6.90(3H, m), 7.10~7.40(7H, m), 7.40~7.73(3H, m), 7.83(1H, brs),  
8.98(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3337, 1651

MS(FAB)m/z: 648(M+K)<sup>+</sup>

#### 実施例42

3-[3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレイド]-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル酢酸の製造

実施例16で得た1-(1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレア400mgの無水1, 2-ジクロロエタン10ml溶液中にトリフルオロ酢酸0.32mlを加え、5時間加熱還流した。反応液に塩化メチレン30ml及び飽和重曹水100mlを加え分液し、水層に1N塩酸を加えpH2に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、

溶媒を減圧留去した。残留物にイソプロピルエーテルを加え粉碎し、濾取することにより、黄色粉末の標記化合物 226 mg を得た。収率 64.0%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$  :

3.34(3H, s), 3.55~3.69(1H, m), 3.95~4.08(1H, m), 4.47~4.65(3H, m),  
6.73~6.88(4H, m), 7.10~7.62(9H, m), 7.91(1H, br s), 9.13(1H, brs),  
12.04(1H, br), 12.83(1H, br)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3364, 1654, 1593, 1559

MS(FAB) $m/z$  : 552(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 43

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 18 の工程 2 で得た 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 90 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に *m*-トリルイソシアネート 34 mg を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、標記化合物 100 mg を得た。収率 83%。

融点 : 196.5~197.5°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.19(3H, s), 2.45(3H, s), 3.68(1H, dd), 4.23(1H, dd), 4.92(1H, d),  
4.93~5.02(1H, m), 5.31(1H, d), 6.50(1H, d), 6.72~7.66(18H, m)

MS(FAB) $m/z$  : 519(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 44

1 - [1 - (N - フェニル - N - メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン

-3-イル] -3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレア  
の製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-1, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラ  
ヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 832 mg のメタノール 20 ml 溶液にヨ  
ウ化メチル 1.4 ml 及び炭酸水素ナトリウム 630 mg を加え、2日間加熱還流し  
た。反応液を減圧濃縮し、水 30 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽  
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残  
留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=50  
：1）で精製して、褐色アモルファスの標記化合物 585 mg を得た。収率  
66.9%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.41(9H, s), 2.81(3H, s), 3.29~3.42(1H, m), 3.59(1H, dd), 4.37~4.50(1H, m),  
5.46~5.60(1H, m), 6.90~7.22(4H, m), 7.52(1H, brs)

#### 工程 2

1-(N-フェニル-N-メチルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-tert-  
ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-1, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 514 g のトルエン 15 ml  
溶液に2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド 602 mg、1N水酸  
化ナトリウム水溶液 10 ml 及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド 5.8 mg を  
加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水 100 ml を加え酢酸エチルで抽出した。  
有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、白色固体の標記化合物 553 mgを得た。収率 71.6%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 38(9H, s), 2. 69(3H, s), 3. 22(1H, dd), 3. 35(3H, s), 3. 49(1H, t), 3. 62(1H, d),  
4. 36~4. 49(1H, m), 4. 73(1H, d), 5. 55~5. 66(1H, m), 6. 93~7. 48(9H, m)

### 工程 3

1 - (N-フェニル-N-メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - (N-フェニル-N-メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - t-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 550 mg のエタノール 25 ml 懸濁液に 4 N 塩酸 - ジオキサン 5. 0 ml を加え、50 °C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレン 50 ml を加えた。この液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、無色アモルファスの標記化合物 414 mg を得た。収率 97. 9%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 62(2H, brs), 2. 69(3H, s), 3. 07~3. 30(2H, m), 3. 36(3H, s),  
3. 46~3. 69(2H, m), 4. 83(1H, d), 6. 96~7. 48(9H, m)

### 工程 4

1 - [1 - (N-フェニル-N-メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 15 の工程 3 において、1 - (N-フェニル-N-メチルカルバモイル



メチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (N - フェニル - N - メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  :

2. 69(3H, s), 3. 20(1H, dd), 3. 24(3H, s), 3. 32(1H, dd), 3. 85(1H, d),

4. 40(1H, ddd), 4. 58(1H, d), 6. 36(1H, d), 7. 03~7. 52(14H, m), 7. 80(1H, t),

8. 68(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3368, 1654, 1559, 1541, 1499

MS(FAB) $m/z$  : 579(MH) $^+$

#### 実施例 4 5

1 - [ 1 - ( 2, 2 - ジエトキシエチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピパロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - メチルフェニル ) ウレアの製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - ピパロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 2 - オキソ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ )  $\delta$  :

0. 97(9H, s), 3. 94(1H, dd), 4. 38(1H, t), 4. 45~4. 58(1H, m), 5. 07(2H, s),

5. 70(1H, d), 7. 14(1H, d), 7. 24~7. 45(8H, m), 7. 92(1H, s)

## 工程 2

1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 2-オキソ - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 2-オキソ - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンを、2-プロモ - 2'-メチルアセトフェノンの代わりにプロモアセトアルデヒドジエチルアセタールを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.96(9H, s), 1.24(3H, t), 1.25(3H, t), 3.24(1H, dd), 3.50~3.90(5H, m),  
4.23~4.32(2H, m), 4.45~4.49(1H, m), 4.96(1H, dd), 5.06(2H, s),  
5.68(1H, d), 7.17~7.47(8H, m), 7.91(1H, dd)

## 工程 3

1 - [1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 2-オキソ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 38 の工程 3 において、1-フェニル - 2-オキソ - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5-イソブチリル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 2-オキソ - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 167~169°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 03(9H, s), 1. 22(3H, t), 1. 25(3H, t), 2. 30(3H, s), 3. 22(1H, dd),  
 3. 48~3. 96(5H, m), 4. 32(1H, t), 4. 42(1H, dd), 4. 64~4. 76(1H, m), 4. 94(1H, dd),  
 6. 16(1H, d), 6. 83(1H, d), 7. 06~7. 53(7H, m), 7. 94(1H, dd)

MS(FAB)m/z : 465(M-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>

#### 実施例 4 6

1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 5 の工程 3 において、1 - (N - フェニル - N - メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 3 3 の工程 1 で得た 1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 229~233°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 17(9H, s), 2. 97(3H, s), 3. 50~3. 66(1H, m), 3. 90~4. 11(1H, m),  
 4. 50~4. 65(1H, m), 4. 76(1H, d), 5. 12(1H, d), 6. 66(1H, d), 6. 73~6. 88(3H, m),  
 7. 09~7. 34(7H, m), 7. 42~7. 59(2H, m), 7. 81(1H, brs), 8. 97(1H, brs),  
 12. 07(1H, br)

MS(FAB)m/z : 592(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 4 7

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - メチルスルホニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチルスルホニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例3の工程1において、1-アダマンチルカルボニルクロリドの代わりにメタンスルホニルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  :

1. 34(9H, s), 3. 02(3H, s), 3. 77~3. 87(1H, m), 4. 07~4. 28(2H, m), 7. 17(1H, d),  
7. 21~7. 31(2H, m), 7. 38~7. 48(2H, m), 10. 00(1H, brs)

### 工程2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチルスルホニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例3の工程2において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(アダマンタン-1-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチルスルホニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 40(9H, s), 2. 55(3H, s), 3. 03(3H, s), 4. 00~4. 23(2H, m), 4. 53~4. 69(2H, m),  
5. 48(1H, d), 5. 59(1H, d), 7. 22~7. 55(7H, m), 7. 75(1H, d)

### 工程3

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-メチルスルホニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例3の工程3において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(アダマンタン-1-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わり

に1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-メチルスルホニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-  
ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点：209~211°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

2.26(3H, s), 2.52(3H, s), 3.06(3H, s), 4.10~4.25(2H, m), 4.62(1H, d),

4.80~4.93(1H, m), 5.49(1H, d), 6.08(1H, d), 6.73~7.74(13H, m)

MS(FAB)m/z : 521(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 48

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(ピリジン-2-イ  
ル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼ  
ピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(ピリジン-2-イ  
ル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼ  
ピンの製造

実施例 3 の工程 1 において、1-アダマンチルカルボニルクロリドの代わりに  
2-ピリジルカルボニルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.37(9H, s), 3.75(1H, dd), 4.22~4.37(1H, m), 4.59(1H, t), 6.80~6.88(2H, m),

7.08(1H, d), 7.13~7.28(2H, m), 7.30~7.43(2H, m), 7.71(1H, dt), 8.19(1H, d),

10.12(1H, brs)

#### 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-(ピリジン-2-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒド  
ロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 3 の工程 2 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(アダマンタン-1-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(ピリジン-2-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 42(9H, s), 2. 59(3H, s), 4. 10~4. 23(1H, m), 4. 47(1H, t), 4. 61(1H, d),  
4. 69~4. 85(1H, m), 5. 60~5. 74(2H, m), 6. 76(1H, d), 6. 90~7. 00(1H, m),  
7. 08~7. 48(6H, m), 7. 58~7. 72(2H, m), 7. 82(1H, d), 8. 14(1H, d)

### 工程 3

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(ピリジン-2-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例 3 の工程 3 において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(アダマンタン-1-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(ピリジン-2-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 238~240°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

2. 26(3H, s), 2. 55(3H, s), 4. 20(1H, dd), 4. 56(1H, t), 4. 67(1H, d), 5. 65(1H, d),  
6. 15(1H, d), 6. 73~7. 87(16H, m), 8. 15(1H, d)

MS(FAB)m/z : 548(MH)<sup>+</sup>

## 実施例 4 9

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - メトキシカルボニル  
- 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル]  
- 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

## 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - メトキシカルボニル  
- 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 3 の工程 1 において、1 - アダマンチルカルボニルクロリドの代わりに  
クロロギ酸メチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 34(9H, s), 3. 45~3. 75(4H, m), 4. 05~4. 42(2H, m), 7. 12(1H, d),

7. 16~7. 28(2H, m), 7. 30~7. 40(2H, m), 9. 89(1H, brs)

## 工程 2

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニル  
アミノ - 5 - メトキシカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1,  
5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 3 の工程 2 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミ  
ノ - 5 - (アダマンタン - 1 - イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒド  
ロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキ  
シカルボニルアミノ - 5 - メトキシカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ  
- 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得  
た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 33(9H, s), 2. 35(3H, s), 3. 50~3. 76(4H, m), 4. 17~4. 53(2H, m),

5. 04~5. 25(2H, m), 7. 26~7. 52(8H, m), 7. 80~7. 90(1H, m)

## 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - メトキシカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 3 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (アダマンタン - 1 - イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - メトキシカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  :

2. 21 (3H, s), 2. 38 (3H, s), 3. 61 (3H, s), 3. 81 (1H, dd), 4. 12 (1H, dd),

4. 54 (1H, ddd), 5. 04 (1H, d), 5. 14 (1H, d), 6. 50 (1H, d), 6. 71 (1H, m),

7. 00 ~ 7. 18 (3H, m), 7. 24 ~ 7. 48 (7H, m), 7. 74 ~ 7. 81 (1H, m), 8. 48 (1H, brs)

MS (FAB)  $m/z$  : 501 (MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 5 0

1 - (1 - tert - ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 4 の工程 1 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 0 g のエタノール 3 0 ml 溶液に 4 N 塩酸 - ジオキサン 溶液 1 0 ml を加え、5 0 °C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽



和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 274 mg の水溶液 10 ml、及びクロロギ酸ベンジル 440 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。この液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体にイソプロピルエーテルを加え粉碎し、濾取することにより、標記化合物 890 mg を得た。収率 82%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.75~2.05(1H, m), 3.80~3.89(1H, m), 4.51~4.67(2H, m), 5.06(2H, s),

5.69(1H, br), 7.14~7.47(9H, m), 7.75(1H, s)

## 工程 2

1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

60%水素化ナトリウム 152 mg のテトラヒドロフラン 50 ml 懸濁液に、氷冷下で 2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 800 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。次いでプロモ酢酸 tert-ブチル 390 mg を室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 640 mg を得た。収率 63%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.98(9H, s), 1.50(9H, s), 3.84(1H, d), 3.91(1H, dd), 4.27(1H, t),

4.46~4.56(1H, m), 4.78(1H, d), 5.05(2H, s), 5.74(1H, d), 7.21~7.48(9H, m)

## 工程 3

1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例16の工程2において、1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.90~2.20(20H, m), 2.29(3H, s), 3.85(1H, dd), 4.03(1H, d), 4.51(1H, t),

4.71~4.92(2H, m), 6.19(1H, d), 6.82(1H, brs), 7.06~7.55(7H, m),

7.61(1H, s)

#### 工程4

1-(1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例1の工程4において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 143~145°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.90~2.20(20H, m), 2.29(3H, s), 3.85(1H, dd), 4.03(1H, d), 4.51(1H, t),

4.71~4.92(2H, m), 6.19(1H, d), 6.82(1H, brs), 7.06~7.55(7H, m),

7.61(1H, s)

MS(FAB)m/z : 535(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 5 1

1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 15 の工程 3 において、1 - (N - フェニル - N - メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 10 の工程 2 で得た 1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 216 ~ 220°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.93(9H, s), 1.20(3H, s), 2.87(3H, s), 3.68(1H, dd), 4.19(1H, t), 4.41(1H, d),

4.37 ~ 4.51(1H, m), 5.17(1H, d), 6.50 ~ 6.62(1H, m), 7.12 ~ 7.26(2H, m),

7.36 ~ 7.58(6H, m), 7.77(1H, brs), 8.85(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 600(MH)<sup>+</sup>

## 実施例 5 2

1 - [1 - (N, N - ジメチル) カルバモイルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

## 工程 1

1 - (N, N - ジメチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりに2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 01(9H, s), 1. 39(9H, s), 3. 05(3H, s), 3. 10(3H, s), 3. 83(1H, d),  
3. 90~4. 03(1H, m), 4. 21(1H, t), 4. 41~4. 56(1H, m), 5. 14(1H, d), 5. 55(1H, d),  
7. 17~7. 51(4H, m)

## 工程 2

1 - [1 - (N, N-ジメチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに1 - (N, N-ジメチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 252~254°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 03(9H, s), 2. 23(3H, s), 3. 00(3H, s), 3. 08(3H, s), 3. 90(1H, d), 3. 99(1H, dd),  
4. 35(1H, t), 4. 76(1H, ddd), 5. 16(1H, d), 6. 14(1H, d), 6. 77(1H, d),  
6. 97~7. 50(8H, m)

MS(FAB)m/z : 480(MH)<sup>+</sup>

## 実施例 5 3

1 - [1 - (ピロリジン - 1 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピ

パロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

1-(ピロリジン-1-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりに1-ブロモアセチルピロリジンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 01(9H, s), 1. 39(9H, s), 1. 82~2. 12(4H, m), 3. 36~3. 72(4H, m), 3. 77(1H, d),

3. 89~4. 00(1H, m), 4. 21(1H, t), 4. 40~4. 54(1H, m), 5. 01(1H, d),

5. 47~5. 58(1H, m), 7. 16~7. 45(3H, m), 7. 59(1H, d)

#### 工程 2

1-[1-(ピロリジン-1-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(ピロリジン-1-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 1 の工程 4 に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点 : 246~248°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 03(9H, s), 1. 80~2. 08(4H, m), 2. 24(3H, s), 3. 36~3. 70(4H, m), 3. 85(1H, d),  
3. 98(1H, dd), 4. 35(1H, t), 4. 76(1H, ddd), 5. 03(1H, d), 6. 08(1H, d), 6. 78(1H, m),  
6. 98~7. 61(8H, m)

MS(FAB)m/z : 506(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 5 4

1 - [ 1 - [ N - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - N - メチルカルバモイルメチル ] - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - メチルフェニル ) ウレアの製造

#### 工程 1

1 - ベンジルオキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2 - ブロモ - 2' - メチルアセトフェノンの代わりにプロモ酢酸ベンジルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

0. 98(9H, s), 1. 40(9H, s), 3. 91(1H, dd), 4. 02(1H, d), 4. 24(1H, t),  
4. 41~4. 56(1H, m), 4. 91(1H, d), 5. 26(2H, s), 5. 48(1H, d), 7. 20~7. 44(9H, m)

#### 工程 2

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル - 酢酸の製造

1 - ベンジルオキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 3. 0 g のメタノール 1 0 0 ml 懸濁液に、1 0 % パラジウム炭素 3 0 0 mg を加え、水素雰囲気下で 3 0 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液

を減圧濃縮した。残留物にイソプロピルエーテルを加え粉碎し、濾取することにより淡黄色粉末の標記化合物 2.46 g を得た。収率 99.6%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ :

0.92(9H, s), 1.34(9H, s), 3.47(1H, dd), 4.00~4.24(2H, m), 4.38(1H, t),

4.52(1H, d), 7.28(1H, d), 7.34~7.58(4H, m), 12.0~13.0(1H, br)

### 工程 3

1 - [N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - メチルカルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピパロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピパロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル - 酢酸  
1.01 g の無水塩化メチレン 50 ml 懸濁液に、4 - ジメチルアミノピリジン 426 mg、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 728 mg 及び N, N, N' - トリメチルエチレンジアミン 419 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル 100 ml を加えた後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製し、得られた化合物にエーテルを加え粉碎し、濾取することにより、微黄色粉末の標記化合物 383 mg を得た。

### 工程 4

1 - [1 - [N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - メチルカルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 5 - ピパロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピパロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラ

ヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイルメチル]-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点: 216~218°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ:

1. 01及び1.02(9H, それぞれs), 2.23及び2.25(9H, それぞれs),
- 2.33~2.58(2H, m), 2.99 及び3.09(3H, それぞれs), 3.21~3.54(2H, m),
- 3.84~4.16(2H, m), 4.26~4.40(1H, m), 4.69~4.82(1H, m),
- 5.14及び5.18(1H, それぞれd), 6.12(1H, d), 6.72~7.49(9H, m)

MS(FAB)m/z: 537(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 5 5

1-[1-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例54の工程3において、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミンの代わりに1-メチルピペラジンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程3及び工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点: 233 ~234°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ:

- 1.03(9H, s), 2.19~2.52(4H, m), 2.24(3H, s), 2.30(3H, s), 3.36~3.80(4H, m),
- 3.88(1H, d), 3.99(1H, dd), 4.36(1H, t), 4.79(1H, dt), 5.19(1H, d); 6.12(1H, d),
- 6.73~7.46(9H, m)

MS(FAB)m/z: 535(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 5 6



ナトリウム (+) - 3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] ベンゾエートの製造

#### 工程 1

(+) - 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 3 で得た 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 5. 48 g の酢酸エチル 150 ml 溶液に、攪拌しながら (+) - ジベンゾイル酒石酸 5. 19 g を加え、析出晶を濾取した。この析出晶に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、粗製の (+) - 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを得た。これを再度酢酸エチル 150 ml に溶解し、攪拌しながら (+) - ジベンゾイル酒石酸 2. 60 g を加え、析出結晶を濾取した。この析出結晶に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、標記化合物 2. 55 g を得た。

$[\alpha]_{D^{25}} (C=0.60, CHCl_3) : +84.3^\circ$

#### 工程 2

(-) - 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

工程 1 で得た濾液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後得られた残留物に (-) - ジベンゾイル酒石酸を加え、工程 1 と同様の操作を行い、標記化合物 2. 44 g を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.00, CHCl<sub>3</sub>) : -84.0°

### 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

イソフタル酸モノベンジルエステル 1.073 g のジオキサン 50 ml 溶液にジフェニルリン酸アジド 1.183 g 及びトリエチルアミン 455 mg を加え、80 °C で発泡しなくなるまで攪拌した。反応液を室温まで冷やし、(+)-1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1.023 g を加え室温で 30 分間攪拌した。この液を減圧濃縮し、残留物に塩化メチレンを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 1.61 g を得た。収率 93.7%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.01(9H, s), 2.47(3H, s), 4.00(1H, dd), 4.38(1H, t), 4.39(1H, d),  
4.77~4.89(1H, m), 5.32(2H, s), 5.50(1H, d), 6.32(1H, d), 7.12~7.46(13H, m),  
7.57~7.67(4H, m), 7.92(1H, t)

### 工程 4

ナトリウム (+)-3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] ベンゾエートの製造

工程 3 で得た 1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレア 1.4 g のエタノール 50 ml 溶液に 10% パラジウム炭素 200 mg を加え、水素雰囲気下、室温

で8時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、(+)-3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸1.04gを得た。収率86%。

$[\alpha]_D^{20}$  (C=0.45, CHCl<sub>3</sub>) : +15.8°

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.09(9H, s), 2.55(3H, s), 4.12(1H, dd), 4.45(1H, t), 4.59(1H, d),

4.77~4.89(1H, m), 5.51(1H, d), 7.17~7.75(13H, m), 8.18~8.38(2H, m)

さらに常法に従ってナトリウム塩とすることにより標記化合物を得た。

融点 : 210~212°C

#### 実施例57

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-[3-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-5H-チオレン-3-イル)カルボニルフェニル]ウレアの製造

実施例37で得た3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸780mgの無水塩化メチレン20ml溶液に2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロリド355mgを加え、室温で15分間攪拌した後、チオテロン酸198mg及びトリエチルアミン425mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に1N塩酸10mlを加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出して、先の分液による有機層と合一した。この有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、さらにイソプロピルエーテルとエタノールの混合溶媒から再結晶して、微桃色固体の標記化合物660mgを得た。収率72.0%。

融点：206～208°C（分解）

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ：

1. 07(9H, s), 2. 44(3H, s), 3. 91(1H, dd), 4. 18(2H, d), 4. 44(1H, t), 4. 48(1H, d),  
4. 86～5. 03(1H, m), 5. 68(1H, d), 6. 54(1H, t), 6. 73(1H, d), 7. 13～7. 58(11H, m),  
7. 73(1H, d), 8. 02(1H, t)

MS(FAB)m/z：655(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 5 8

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 5 H - オキサレン - 3 - イル) カルボニルフェニル] ウレアの製造

実施例 5 7 において、チオテトロン酸の代わりにテトロン酸を用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点：208～209°C（分解）

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ：

0. 96(9H, s), 2. 45(3H, s), 3. 72(1H, dd), 4. 29(1H, t), 4. 45～4. 60(1H, m),  
4. 90(2H, d), 5. 16(2H, d), 5. 47(2H, d), 6. 13(1H, t), 6. 77(1H, d),  
7. 30～7. 67(10H, m), 7. 97(1H, d), 8. 21(1H, brs), 9. 21(1H, brs)

MS(FAB)m/z：639(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 5 9

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - [3 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 で得た 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 3 9 3 mg の無水テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、1, 1' - カルボニ

ルジイミダゾール 244 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した後、N, N-ジメチル-m-フェニレンジアミン二塩酸塩 335 mg 及びトリエチルアミン 0.67 ml を加え、一夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、生じた不溶物を濾去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、次いでエタノールを加え結晶化し、濾取することにより、白色固体の標記化合物 224 mg を得た。収率 40.3%。

融点 : 219~221°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.03(9H, s), 2.53(3H, s), 2.91(6H, s), 4.04(1H, dd), 4.31(1H, t), 4.44(1H, d),  
4.76~4.89(1H, m), 5.49(1H, d), 6.03(1H, d), 6.40~6.52(2H, m),  
6.66(1H, brs), 6.76~6.83(1H, m), 7.11(1H, t), 7.20~7.47(7H, m),  
7.69(1H, d)

MS(FAB)m/z : 556(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 60

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5 - (ピペリジン-2-イル) カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

(N-ベンジルオキシカルボニル) ピペコリン酸 1.90 g の無水 1, 2-ジクロロエタン 50 ml 溶液に、0°C でクロロギ酸イソブチル 983 mg 及び N-メチルモルホリン 728 mg を加え、室温で 15 分間攪拌した。次いでこの液に 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.0 g を加え、5 時間加熱還流した。反応

液を放冷し、塩化メチレンを加え希釈した後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、無色アモルファスの標記化合物 802 mg を得た。収率 42.6%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

- 1. 10~2.10(15H, m), 3.00~4.20(3H, m), 4.35~4.75(3H, m),
- 4.82~4.95(1H, m), 5.04~5.18(1H, m), 5.33~5.53(1H, m),
- 6.60~7.80(9H, m)

## 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 2-イル] カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 2-イル] カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

- 1. 20~2.20(15H, m), 2.50~2.60(3H, m), 3.10~5.60(11H, m),
- 6.60~7.90(13H, m)

## 工程 3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (ピペリジン - 2-イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] - 3 - (3-メチルフェニル) ウレアの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-[(N-ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-2-イル]カル  
ボニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン  
845mgのエタノール30ml溶液に4N塩酸-ジオキサン溶液10mlを加え、  
50℃で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、  
残留物を無水テトラヒドロフラン20mlに溶解し、m-トリルイソシアネート  
0.18mlを加え室温で15分間攪拌した。この液を減圧濃縮し、シリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製した後、  
残渣をイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取した。濾取物に2.5%臭化水素酸  
-酢酸溶液10mlを加え、室温で30分攪拌した後、エーテルを加え析出した固  
体を濾取し、これに飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫  
酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、先に留出してくる化  
合物(A)と後に留出してくる化合物(B)とに分離した。

(A)にはエタノールを加え固化し、白色固体の標記化合物(A')22mgを  
得た。また、(B)にはイソプロピルエーテルとエタノールの混合溶媒を加え固  
化し、白色固体の標記化合物(B')42mgを得た。

(A')の物理化学的データ

融点: 207~210℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 25℃) δ:

1.00~1.80(6H, m), 2.22(3H, s), 2.41(3H, s), 2.70~3.40(3H, m),

3.53~3.65(1H, m), 4.38~4.60(2H, m), 4.96(1H, d), 5.42(1H, d),

6.66~6.80(2H, m), 7.03~7.20(2H, m), 7.30~7.62(8H, m), 7.93(1H, d),

8.71(1H, s), 8.86(1H, s)

MS(FAB)m/z: 554(MH)<sup>+</sup>

(B') の物理化学的データ

融点：202～204°C（分解）

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 25°C) δ：

1. 00～1. 73(6H, m), 2. 90～3. 40(3H, m), 2. 22(3H, s), 2. 37(3H, s),  
3. 66(1H, dd), 4. 32(1H, t), 4. 48～4. 64(1H, m), 5. 23(1H, d), 5. 34(1H, d),  
6. 64～6. 77(2H, m), 7. 03～7. 19(3H, m), 7. 29～7. 68(8H, m), 7. 95(1H, d),  
8. 72(1H, brs)

MS(FAB)m/z：554(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 6 1

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - [3 - (テトラゾール - 5 - イル) フェニル] ウレアの製造

5 - (3 - アミノフェニル) テトラゾール塩酸塩（国際特許公開WO 93 / 17011号公報記載の方法に準じて合成）316 mgの無水テトラヒドロフラン 10 ml懸濁液にトリエチルアミン0. 44 mlを加え、0°Cに冷却後トリホスゲン 157 mgを加え、さらにトリエチルアミン0. 22 mlを加えてpH 8とした。室温に戻した後、30分間攪拌し、実施例1の工程3で得た1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 472 mgの無水テトラヒドロフラン 10 ml溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 20 mlを加え、次いで10%酢酸 20 mlを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5：1）により精製し、残渣にイソプロピルエーテルとエタノールの混合溶媒を加え粉碎し、濾取することにより、白色粉末状の標記化合物 443 mgを得た。収率63. 6%。

融点：187～203°C



$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

0.96(9H, s), 2.45(3H, s), 3.73(1H, dd), 4.30(1H, t), 4.48~4.62(1H, m),  
4.92(1H, d), 5.47(1H, d), 6.78(1H, d), 7.32~7.62(11H, m), 7.98(1H, d),  
8.10(1H, brs), 9.09(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 581(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 6 2

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3-[3-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル]ウレアの製造

実施例 6 1において、5-(3-アミノフェニル)テトラゾール塩酸塩の代わりに3-(3-アミノフェニル)-5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾリン塩酸塩(特表平7-504908号公報記載の方法に準じて合成)を用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 179~182°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.10(9H, s), 2.03(3H, s), 3.86(1H, dd), 4.52(1H, t), 4.56(1H, d),  
5.04~5.20(1H, m), 5.75(1H, d), 6.62(1H, brs), 6.87(1H, d),  
7.0~7.54(11H, m), 7.78(1H, dd), 10.75(1H, br)

MS(FAB)m/z : 597(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 6 3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3-[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)フェニル]ウレアの製造

#### 工程 1

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3,

4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-[3-(N-ベンジルオキシカルバモイル)フェニル]ウレアの製造

O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 319mgの無水塩化メチレン 10ml懸濁液に、0℃でトリエチルアミン 0.28mlを加え、次いで実施例37で得た3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸 557mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 383mg及びトリエチルアミン 0.56mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に塩化メチレン 50mlを加え希釈し、1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製して、無色油状物の標記化合物 420mgを得た。収率 63.5%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

1.09(9H, s), 2.26(3H, s), 3.86(1H, dd), 4.46(1H, t), 4.55(1H, d),  
4.95(2H, ABq), 5.02~5.14(1H, m), 5.70(1H, d), 6.71(1H, d), 6.93(1H, t),  
7.02(1H, brs), 7.11~7.47(15H, m), 7.76(1H, d), 10.10(1H, brs)

## 工程 2

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)フェニル]ウレアの製造

実施例31の工程5において、1-[1-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)]カルバモイルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレア・塩酸塩の代わりに1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-[3-(N-ベンジ

ルオキシカルバモイル) フェニル] ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 192~196°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.95(9H, s), 2.45(3H, s), 3.71(1H, dd), 4.27(1H, t), 4.44~4.60(1H, m),  
4.90(1H, d), 5.46(1H, d), 6.71(1H, d), 7.20~7.61(10H, m), 7.70(1H, brs),  
7.97(1H, d), 8.95(2H, brs), 11.09(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 572(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 6 4

N-[3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]ベンゾイル]グリシンの製造

#### 工程 1

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-[3-(N-エトキシカルボニルメチル)カルバモイルフェニル]ウレアの製造  
実施例 6 3の工程 1において、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにグリシンエチルエステルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ :

1.08(9H, s), 1.27(3H, t), 2.40(3H, s), 3.88(1H, d), 4.03(1H, dd),  
4.14~4.28(3H, m), 4.42(1H, t), 4.54(1H, d), 4.90~5.05(1H, m), 5.64(1H, d),  
6.56(1H, d), 7.07(1H, t), 7.20~7.52(12H, m), 7.75(1H, d)

#### 工程 2

N-[3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]ベンゾイル]グリシンの製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - [3 - (N - エトキシカルボニルメチル) カルバモイルフェニル] ウレア 465 mg のメタノール 30 ml 溶液に、水酸化リチウム 151 mg の水溶液 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸を加え pH を 2 に調整した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた化合物にイソプロピルエーテルとエタノールの混合溶媒を加え固化し、濾取することにより、標記化合物 320 mg を得た。収率 72.4%。

融点：180~187°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

1.04(9H, s), 2.40(3H, s), 3.50~5.00(1H, br), 3.77~3.89(1H, m),  
3.95~4.16(2H, m), 4.47(1H, t), 4.61(1H, d), 4.69~4.95(1H, m), 5.49(1H, d),  
6.75(1H, d), 7.05(1H, t), 7.17~7.52(11H, m), 7.58~7.82(2H, m)

MS(FAB)m/z : 614(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 65

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 10 の工程 3 において、3 - アミノ安息香酸エチルの代わりに 3 - アミノ安息香酸メチルを、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 1 の工程 3 で得た 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点：201~207°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 05(9H, s), 2. 49(3H, s), 3. 85(3H, s), 4. 00(1H, dd), 4. 39(1H, t), 4. 42(1H, d),  
4. 87(1H, dt), 5. 54(1H, d), 6. 30(1H, d), 7. 16~7. 69(12H, m), 7. 93~7. 99(1H, m)

MS(FAB)m/z : 571(MH)<sup>+</sup>

### 実施例 6 6

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( ピペリジン - 2 - イル ) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・塩酸塩の製造

#### 工程 1

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 2 - イル ) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル ) ウレアの製造

実施例 1 0 の工程 2 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 6 0 の工程 2 で得た 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ( 1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 2 - イル ) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 5 6 の工程 3 に準じて操作した後、得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 塩化メチレン : 酢酸エチル = 2 0 : 1 ) で精製して、先に留出してくる黄色油状物の標記化合物 ( A ) 1. 2 6 g と後に留出してくる黄色油状物の標記化合物 ( B ) 0. 9 3 g を得た。

( A ) の物理化学的データ

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C}) \delta :$

1. 20~2. 10(6H, m), 2. 45(3H, s), 3. 00~3. 20(1H, m), 3. 70~3. 88(2H, m),

4.34(1H, t), 4.47~4.65(2H, m), 4.67~4.83(2H, m), 4.90(1H, d),  
 5.32(2H, s), 6.54(1H, d), 7.15~7.62(20H, m), 7.71(1H, d), 8.00(1H, t),  
 8.91(1H, brs)

(B) の物理化学的データ

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.20~1.80(6H, m), 2.48(3H, s), 3.40~3.68(1H, m), 3.80~4.20(2H, m),  
 4.40~4.60(2H, m), 4.70~5.25(4H, m), 5.30(2H, s), 5.35~5.60(1H, m),  
 6.22(1H, d), 6.78(1H, br), 7.05~7.83(21H, m), 7.94(1H, d)

工程 2

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( ピペリジン  
 - 2 - イル ) カルボニル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベン  
 ゴジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・塩酸塩の製造

工程 1 で得た化合物 ( B ) 860 mg をメタノール 20 ml に溶解し、水酸化パラ  
 ジウム 86 mg 及び 1 N 塩酸 1.2 ml を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌し  
 た。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、トルエンを加え共沸留去した。残  
 留物にイソプロピルエーテルとエタノールの混合溶媒を加え固化し、濾取するこ  
 とにより、標記化合物 ( B 1 ) 600 mg を得た。収率 91.3%。

融点 : 221~226°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.00~1.85(6H, m), 2.70~4.00(4H, m), 4.36(1H, t), 4.54~4.68(1H, m),  
 5.11(1H, d), 5.39(1H, d), 6.93(1H, d), 7.28~8.05(12H, m), 8.74(1H, br),  
 9.31(1H, brs), 9.48(1H, br), 12.80(1H, br)

MS(FAB)m/z : 584(MH)<sup>+</sup>

また、工程 1 で得た化合物 ( A ) についても同様の操作を行い、標記化合物  
 ( A 1 ) を得た。

融点 : 222~226°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 00~2. 30(6H. m), 2. 37(3H. s), 2. 80~3. 60(3H. m), 3. 68~3. 85(1H. m),  
4. 48~4. 68(2H. m), 5. 31(1H. d), 5. 58(1H. d), 7. 01(1H. d), 7. 28~7. 75(10H. m),  
7. 85~8. 04(2H. m), 8. 70~9. 30(3H. m), 12. 80(1H. br)

MS(FAB)m/z : 584(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 6 7

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( ピロリジン - 2 - イル ) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・塩酸塩の製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [ ( N - ベンジルオキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 6 0 の工程 1 において、( N - ベンジルオキシカルボニル ) ピペコリン酸の代わりに ( N - ベンジルオキシカルボニル ) プロリンを用いて同様の操作を行い、得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) で精製して、先に留出してくる無色油状物の標記化合物 ( A ) 1. 6 8 g と後に留出してくる無色固体の標記化合物 ( B ) 1. 3 4 g を得た。

#### ( A ) の物理化学的データ

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C}) \delta :$

1. 37(9H. m), 1. 65~2. 15(4H. m), 3. 30~3. 47(2H. m), 3. 50~4. 04(2H. m),  
4. 15~4. 30(1H. m), 4. 46~4. 70(1H. m), 4. 92~5. 12(2H. m), 6. 68(1H. d),  
7. 18~7. 48(9H. m), 9. 65(1H. brs)

#### ( B ) の物理化学的データ

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C}) \delta :$

1. 34(9H, s), 1. 45~1. 90(4H, m), 3. 28~3. 60(3H, m), 4. 08~4. 26(2H, m),  
 4. 50~4. 68(1H, m), 5. 06(2H, s), 6. 60~6. 72(1H, m), 6. 80~7. 50(9H, m),  
 9. 76(1H, brs)

## 工程 2

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニル  
 アミノ - 5 - [ (N - ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル ] カル  
 ボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製  
 造

実施例 1 の工程 2 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミ  
 ノ - 5 - ピパロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジ  
 アゼピンの代わりに工程 1 で得た化合物 (A) を用いて同様の操作を行い、標記  
 化合物 (A 1) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 40(9H, s), 1. 70~2. 30(4H, m), 2. 61(3H, s), 3. 36~3. 50(1H, m),  
 3. 56~3. 68(1H, m), 3. 80~3. 98(2H, m), 4. 47(1H, d), 4. 55~4. 72(2H, m),  
 4. 95(1H, d), 5. 15(1H, d), 5. 63(1H, d), 5. 86(1H, d), 7. 06~7. 50(12H, m),  
 7. 84(1H, d)

また、工程 1 で得た化合物 (B) についても同様の操作を行い、標記化合物  
 (B 1) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 34(9H, s), 1. 50~1. 95(4H, m), 2. 42(3H, s), 3. 26~3. 62(3H, m),  
 4. 12~4. 40(2H, m), 4. 47~4. 64(1H, m), 4. 78~5. 00(1H, m), 5. 08(2H, d),  
 5. 37(1H, d), 6. 85(1H, d), 7. 04~7. 16(1H, m), 7. 22~7. 60(10H, m),  
 7. 73(1H, d), 7. 93(1H, d)

## 工程 3

1 - [ 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - [ (N - ベンジルオ



キシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] -3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例10の工程2において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに工程2で得た化合物(A1)を用いて同様の操作を行い、次いで実施例56の工程3に準じて操作することにより、標記化合物(A2)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C}) \delta$ :

1. 70~2.13(4H, m), 2.45(3H, s), 3.36~3.49(2H, m), 3.64~4.12(2H, m),  
4.30~4.70(3H, m), 4.92~5.10(2H, m), 5.32(2H, s), 5.40~5.70(1H, br),  
6.56(1H, d), 7.20~7.80(21H, m), 8.00(1H, brs), 8.90(1H, brs)

また、工程2で得た化合物(B1)についても同様の操作を行い、標記化合物(B2)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ :

1. 53~1.95(4H, m), 2.44(3H, s), 3.25~3.77(3H, m), 4.17~4.65(3H, m),  
4.86~5.13(3H, m), 5.32(2H, s), 5.47(1H, d), 6.72(1H, d), 6.86(1H, d),  
7.15(1H, t), 7.28~7.63(17H, m), 7.75(1H, d), 7.93~8.00(1H, m),  
8.03~8.07(1H, m), 9.11(1H, d)

#### 工程4

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(ピロリジン-2-イル)カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例31の工程5において、1-[1-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)]カルバモイルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ベ

ンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに工程 3 で得た化合物 (A 2) を用いて同様の操作を行い、標記化合物 (A 3) を得た。

融点 : 225~230°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 75~2. 40(5H, m), 2. 44(3H, s), 3. 05~3. 50(1H, m), 3. 66~3. 83(2H, m),  
4. 53~4. 73(2H, m), 5. 27(1H, d), 5. 36(1H, d), 6. 98(1H, d), 7. 28~7. 74(10H, m),  
7. 90~8. 05(2H, m), 8. 83(1H, br), 9. 24(1H, brs), 9. 48(1H, br), 12. 80(1H, br)

MS(FAB)m/z : 570(MH)<sup>+</sup>

また、工程 3 で得た化合物 (B 2) についても同様の操作を行い、標記化合物 (B 3) を得た。

融点 : 219~224°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 43~1. 91(4H, m), 2. 43(3H, s), 3. 10~3. 20(2H, m), 3. 84(1H, dd), 4. 27(1H, t),  
4. 42(1H, t), 4. 56~4. 70(1H, m), 5. 07(1H, d), 5. 42(1H, d), 6. 92(1H, d),  
7. 27~7. 78(10H, m), 7. 91~8. 04(2H, m), 9. 00~10. 00(3H, br),  
11. 50~12. 50(1H, br)

MS(FAB)m/z : 570(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 6 8

1 - [ 1 - [ N - ( テトラゾール - 5 - イル ) カルバモイルメチル ] - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - メチルフェニル ) ウレアの製造

#### 工程 1

1 - [ 1 - ベンジルオキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - メチルフェニル ) ウレアの製造

実施例 1 の工程 3 において、1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3

-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに実施例54の工程1で得た1-ベンジルオキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例1の工程4に準じて操作し、標記化合物を得た。

融点: 136~140°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ:

1.00(9H, s), 2.30(3H, s), 3.91(1H, d), 3.95(1H, dd), 4.34(1H, t),

4.65~4.78(1H, m), 5.03(1H, d), 5.21(2H, s), 6.06(1H, d), 6.83(1H, d),

7.04~7.47(13H, m)

MS(FAB)m/z: 543(MH)<sup>+</sup>

## 工程2

[3-(3-メチルフェニル)ウレイド-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]酢酸の製造

実施例30の工程4において、1-[1-(N-フェニル-N-ベンジルオキシエチルカルバモイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-カルボキシフェニル)ウレアの代わりに1-[1-ベンジルオキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ:

0.98(9H, s), 2.22(3H, s), 3.85(1H, dd), 4.35(2H, dd), 4.53(1H, t),

4.70~4.84(1H, m), 6.33~6.45(1H, m), 6.72~6.82(1H, m),

7.00~7.16(3H, m), 7.23~7.36(4H, m), 7.40~7.50(1H, m), 7.80(1H, brs)

### 工程 3

1 - [1 - [N - (テトラゾール - 5 - イル) カルバモイルメチル] - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルフェニル) ウレアの製造

[3 - (3 - メチルフェニル) ウレイド - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] 酢酸 306 mg の無水塩化メチレン 20 ml 溶液に 5 - アミノテトラゾール 104 mg 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 194 mg を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製し、得られた化合物にイソプロピルエーテルとエタノールの混合溶媒を加え固化し、濾取することにより、白色固体の標記化合物 115 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  :

0.97(9H, s), 2.21(3H, s), 3.71(1H, dd), 4.19(1H, d), 4.20(1H, dd),

4.50(1H, ddd), 5.08(1H, d), 6.49(1H, d), 6.66~6.73(1H, m),

7.00~7.17(3H, m), 7.33~7.58(4H, m), 8.53(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 558(M+K)<sup>+</sup>

### 実施例 69

3 - [3 - (1 - フェナシル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

### 工程 1

1 - フェナシル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりに 2-ブロモアセトフェノンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.04(9H, s), 1.40(9H, s), 3.98(1H, dd), 4.27(1H, dd), 4.56(1H, d),  
4.56~4.61(1H, m), 5.52(1H, d), 5.74(1H, d), 7.22~7.43(4H, m),  
7.49~7.55(2H, m), 7.61~7.67(1H, m), 8.01~8.05(2H, m)

### 工程 2

1-(1-フェナシル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 10 の工程 2 において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-フェナシル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 10 の工程 3 に準じて操作することにより標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.06(9H, s), 1.35(3H, t), 3.98(1H, dd), 4.29~4.43(1H, m), 4.59(1H, d),  
4.88(1H, ddd), 5.75(1H, d), 6.22(1H, d), 7.20~7.66(11H, m), 7.91(1H, s),  
7.98(2H, d)

### 工程 3

3-[3-(1-フェナシル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベ

ンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-(1-フェナシル-2-オキソ-5-ピバロイル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1. 10(9H, s), 4. 17(1H, dd), 4. 43(1H, dd), 4. 67(1H, d), 4. 80~4. 84(1H, m),  
5. 71(1H, d), 7. 23~8. 33(16H, m)

MS(FAB)m/z : 543(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 70

(-) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル ) ウレアの製造

イソフタル酸ベンジルエステル 792 mg のジオキササン 20 ml 溶液にジフェニルホスホリルアジド 1. 1 g 及びトリエチルアミン 0. 62 ml を加え、内温 60 °C で 20 分間攪拌し、次いで内温 80 °C で 2 時間攪拌した。この液を室温まで冷却し、実施例 33 の工程 1 で得た 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 723 mg のジオキササン 5 ml 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルム 50 ml を加え、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒を加え粉碎し、無色固体の標記化合物 674 mg を得

た。収率 54%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 22(9H, s), 3. 77(1H, dd), 4. 19(1H, dd), 4. 50(1H, d), 4. 85~4. 95(1H, m),  
5. 07(1H, d), 5. 32(2H, s), 6. 26(1H, d), 6. 76~7. 67(18H, m), 7. 93(1H, s)

## 工程 2

3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸の製造

1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル ) ウレア 635 mg にメタノール 20 ml 及び 10% パラジウム炭素 68 mg を加え、水素雰囲気下、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、エーテルで洗浄した後、濃塩酸を加え pH 2 に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒を加え粉碎し、濾取することにより、無色固体の標記化合物 144 mg を得た。

融点 : 237°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 29(9H, s), 3. 72(1H, dd), 4. 32(1H, d), 4. 43(1H, dd), 4. 81~4. 90(1H, m),  
5. 23(1H, d), 7. 13~8. 41(13H, m), 7. 50(1H, d), 8. 29(1H, s),  
10. 71~10. 77(1H, br)

MS(FAB)m/z : 515(MH)<sup>+</sup>

## 工程 3

1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2 S ) - ( 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 -

フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン雰囲気下で1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン3.62gを無水N,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、氷冷下N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン3.00g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.73g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩2.17g及びトリエチルアミン2.08gを加え、氷冷下で5分間攪拌し、室温で1時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標記化合物6.17gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.25及び1.26(9H, それぞれs), 1.41(9H, s), 3.03(2H, br), 3.14~3.22及び3.43~3.50(1H, それぞれm), 4.00~4.50(4H, m), 4.73~4.82(1H, m), 4.98(1H, br), 5.10(1H, d), 6.65~6.95(4H, m), 7.06~7.37(10H, m)

#### 工程4

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ]-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-[(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ]-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン6.17gを4N塩酸-ジオキサン溶液30mlに溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩



水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（含水酢酸エチル）に付し、先に留出してくる化合物（A）と後に留出してくる化合物（B）とに分離し精製して、標記化合物（A）2.29g及び標記化合物（B）2.48gを得た。

（A）の物理化学的データ

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.25(9H, s), 1.53(2H, br), 2.78(1H, dd), 3.20(1H, dd), 3.48(1H, dd),  
3.62(1H, dd), 4.19(1H, dd), 4.32(1H, d), 4.81~4.91(1H, m), 5.13(1H, d),  
6.77(2H, d), 6.87(1H, t), 7.09~7.38(11H, m), 8.14(1H, d)

（B）の物理化学的データ

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.26(9H, s), 1.63(2H, br), 2.67(1H, dd), 3.21(1H, dd), 3.43(1H, dd),  
3.58(1H, dd), 4.16~4.23(1H, m), 4.33(1H, d), 4.79~4.89(1H, m), 5.13(1H, d),  
6.76(2H, d), 6.87(1H, t), 7.09~7.36(11H, m), 7.87(1H, d)

## 工程 5

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキシ-3-[(2S)-2-(N-フェニルチオウレイド)-3-フェニルプロピオニルアミノ]-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

工程4で得た化合物（A）2.29gを無水塩化メチレン20mlに溶解し、次いでイソチオシアン酸フェニル1.21gを滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製して、標記化合物（A1）2.91gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.27(9H, s), 3.17(2H, d), 3.55(1H, dd), 4.16~4.29(2H, m),  
4.71~4.77(1H, m), 5.12~5.22(2H, m), 6.68~6.89(5H, m),  
7.04~7.36(18H, m), 7.83(1H, s)

また、工程 4 で得た化合物 (B) についても同様の操作を行い、標記化合物 (B1) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 23(9H, s), 2. 95(1H, dd), 3. 14(1H, dd), 3. 41(1H, dd), 3. 97(1H, dd),  
4. 25(1H, d), 4. 67~4. 77(1H, m), 5. 08(1H, d), 5. 15~5. 23(1H, m), 6. 45(1H, d),  
6. 68~6. 76(4H, m), 6. 88(1H, t), 7. 04~7. 40(18H, m), 7. 78(1H, s)

#### 工程 6

(+) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

工程 5 で得た化合物 (A1) 2. 91 g をトリフルオロ酢酸 30 ml に溶解し、外温 50 ~ 60 °C で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水及び酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製して、標記化合物 0. 85 g を得た。光学純度 99 % ee (液体クロマトグラフィー)。

$[\alpha]_{\text{D}^{25}} (\text{C}=1, \text{MeOH}) : +87^\circ$

#### 工程 7

(-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

工程 5 で得た化合物 (B1) 3. 15 g をトリフルオロ酢酸 30 ml に溶解し、外温 50 ~ 60 °C で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水及び酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製して、標記化合物

0.83 gを得た。光学純度 99% ee (液体クロマトグラフィー)。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1, MeOH) :  $-89^\circ$

#### 工程 8

(+) - 3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] 安息香酸の製造

工程 6 で得た (+) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて工程 1 の操作を行い、次いで得られた化合物をテトラヒドロフランに溶解し、パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌し、パラジウム炭素を濾去し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製することにより標記化合物を得た。光学純度 99.4% ee (液体クロマトグラフィー)。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1, MeOH) :  $+147.1^\circ$

#### 工程 9

(-) - 3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] 安息香酸の製造

工程 7 で得た (-) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて工程 8 の操作を行い、標記化合物を得た。光学純度 99% ee (液体クロマトグラフィー)。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1, MeOH) :  $-134.8^\circ$

#### 実施例 7 1

1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3

－（３－メチルフェニル）ウレアの製造

実施例４３の工程１において、１－（２－トルオイルメチル）－２－オキソ－３－アミノ－５－フェニル－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジアゼピンの代わりに実施例３３の工程１で得た１－tert－ブチルカルボニルメチル－２－オキソ－３－アミノ－５－フェニル－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点：266～267°C（分解）

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ：

1. 24(9H, s), 2. 28(3H, s), 3. 65(1H, dd), 4. 27(1H, dd), 4. 40(1H, d),

4. 88(1H, dt), 5. 11(1H, d), 6. 07(1H, d), 6. 63(1H, s), 6. 77～7. 25(13H, m)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>：3372, 2971, 1717, 1684, 1659, 1593, 1553, 1497, 1426, 1296, 1237,

776, 760, 747, 691

MS(FAB)m/z：485(MH)<sup>+</sup>

実施例７２

３－〔３－〔１－（２－トルオイルメチル）－２－オキソ－５－ピバロイル－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジアゼピン－３－イル〕ウレイド〕フェニル酢酸の製造

工程１

１－〔１－（２－トルオイルメチル）－２－オキソ－５－ピバロイル－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジアゼピン－３－イル〕－３－（３－メトキシカルボニルメチルフェニル）ウレアの製造

実施例１０の工程３において、３－アミノ安息香酸エチルの代わりに（３－アミノフェニル）酢酸メチルを、１－tert－ブチルカルボニルメチル－２－オキソ－３－アミノ－５－ピバロイル－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジアゼピンの代わりに実施例５６の工程２で得た１－（２－トルオイル

メチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラ  
ヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合  
物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 04(9H, s), 2. 51(3H, s), 3. 53(2H, s), 3. 65(3H, s), 4. 01(1H, dd), 4. 36(1H, dd),  
4. 43(1H, d), 4. 77~4. 84(1H, m), 5. 50(1H, d), 6. 09(1H, brs),  
6. 88~7. 68(13H, m)

## 工程 2

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル -  
1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ]  
ウレイド ] フェニル酢酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1 - ( tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オ  
キソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾ  
ジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレアの代  
わりに 1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1,  
3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3  
- ( 3 - メトキシカルボニルメチルフェニル ) ウレアを用いて同様の操作を行い、  
標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 04(9H, s), 2. 50(3H, s), 3. 56(2H, s), 3. 98(1H, dd), 4. 34(1H, dd), 4. 53(1H, d),  
4. 82(1H, dt), 5. 43(1H, d), 6. 52~7. 69(14H, m), 12. 00~13. 00(1H, br)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2971, 1700~1620, 1597, 1561, 1499, 1458, 1397, 1320, 1223.

758

MS(FAB) $m/z$  : 571(MH) $^+$

## 実施例 7 3

4 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル -

1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]  
ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1- [1- (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3,  
4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3-  
(4-メトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 10 の工程 3 において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに4-アミ  
ノ安息香酸メチルを、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-ア  
ミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾ  
ジアゼピンの代わりに実施例 56 の工程 2 で得た 1- (2-トルオイルメチル)  
-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1.05(9H, s), 2.48(3H, s), 3.85(3H, s), 3.98(1H, dd), 4.38(1H, dd), 4.39(1H, d),  
4.83~4.87(1H, m), 5.55(1H, d), 6.45(1H, d), 7.16~7.49(9H, m), 7.63(1H, d),  
7.69(1H, brs), 7.84(2H, d)

#### 工程 2

4- [3- [1- (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-ピバロイル-  
1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]  
ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1- (tert-ブチルカルボニルメチル-2-オ  
キソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾ  
ジアゼピン-3-イル) - 3- (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレアの代  
わりに 1- [1- (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-ピバロイル-1,  
3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3-  
- (4-メトキシカルボニルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記

化合物を得た。

融点：231～233°C（分解）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.95(9H, s), 2.44(3H, s), 3.72(1H, dd), 4.28(1H, dd), 4.50～4.54(1H, m),  
4.90(1H, d), 5.46(1H, d), 6.82(1H, d), 7.33～7.60(9H, m), 7.79(2H, d),  
7.88(1H, d), 9.19(1H, s), 12.51(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3355, 1719, 1671, 1617, 1597, 1541, 1499, 1418, 1325, 1291, 1219,  
1173, 774, 752

MS(FAB) $m/z$  : 557(MH) $^+$

#### 実施例 7 4

3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - tert - ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 5 0 の工程 1 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 5 0 の工程 2 に準じて操作することにより標記化合物を得た。

#### 工程 2

1 - tert - ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 16 の工程 2 において、1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

### 工程 3

1 - (1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 70 の工程 1 において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC}\ell_3)\delta$  :

1. 04(9H. s), 1. 46(9H. s), 3. 80(1H. d), 3. 97(1H. dd), 4. 37(1H. t),

4. 65~4. 73(1H. m), 5. 14(1H. d), 5. 40(2H. s), 6. 30(1H. d), 7. 25~7. 53(10H. m),

7. 64~7. 76(2H. m), 7. 95~7. 97(1H. m), 8. 09(1H. s)

### 工程 4

3 - [3 - (1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

1 - (1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレア 550 mg にメタノール



20 ml及び10%パラジウム炭素57mgを加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物にイソプロピルエーテルを加え粉碎し、濾取することにより、無色固体の標記化合物420mgを得た。

融点：175°C（分解）

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ :

1.03(9H, s), 1.51(9H, s), 3.93(1H, d), 4.11(1H, dd), 4.41(1H, dd),

4.66~4.73(1H, m), 4.77(1H, d), 7.24~8.34(10H, m), 10.00~11.00(1H, br)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2980, 1676, 1617, 1595, 1557, 1501, 1395, 1368, 1321, 1225, 1156,

754

MS(FAB)m/z : 539(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例75

3-[3-[1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程1

1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程2において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりに2-ブロモ-N-フェニル-N-メチルアセトアミドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ :

0.90(9H, s), 1.39(9H, s), 3.36(3H, s), 3.60(1H, d), 3.93(1H, dd), 4.15(1H, dd),

4.70(1H, d), 5.53(1H, d), 6.68~7.54(9H, m)

#### 工程2

1-[1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-

5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例10の工程2において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例10の工程3に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.35(3H, t), 3.31(3H, s), 3.70(1H, d), 3.96(1H, dd), 4.31(2H, q), 4.34(1H, dd),  
4.72~4.81(2H, m), 6.27(1H, d), 7.21~7.94(14H, m)

### 工程3

3-[3-[1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例10の工程4において、1-(tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 233~237°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

0.83(9H, s), 3.24(3H, s), 3.65(1H, dd), 3.90~4.53(3H, m), 4.16(1H, dd),

6.66(1H, d), 7.28~7.56(12H, m), 7.96(1H, s), 9.03(1H, s),

12.35~12.90(1H, br)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3366, 1684, 1647, 1595, 1565, 1497, 1399, 1323, 1248, 1229, 772,

758, 702

MS(FAB)m/z: 572(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 76

3-[3-(1-メチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-メチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造  
実施例 1 の工程 2 において、2-プロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりにヨウ化メチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ:

0.99(9H, s), 1.40(9H, s), 3.40(3H, s), 3.83(1H, dd), 4.22(1H, dd),

4.36~4.46(1H, m), 5.45(1H, d), 7.20~7.47(4H, m)

#### 工程 2

1-(1-メチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 10 の工程 2 において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-メチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、

次いで実施例 10 の工程 3 に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 05(9H, s), 1. 37(3H, t), 3. 45(3H, s), 3. 93(1H, dd), 4. 30~4. 39(3H, m),

4. 65~4. 75(1H, m), 6. 18(1H, d), 7. 26~7. 92(9H, m)

### 工程 3

3 - [ 3 - ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1 - ( tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレアの代わりに 1 - ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 246°C ( 分解 )

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta :$

0. 92(9H, s), 3. 33(3H, s), 3. 63(1H, dd), 4. 23(1H, dd), 4. 32~4. 39(1H, m),

6. 69(1H, d), 7. 31(1H, t), 7. 38~7. 51(4H, m), 7. 58(2H, d), 7. 99(1H, s),

9. 00(1H, s), 12. 78(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 439(MH)<sup>+</sup>

### 実施例 77

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - アミノフェナシル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

### 工程 1

1 - ( 2 - ニトロフェナシル ) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニル

アミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

60%水素化ナトリウム22mgのN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液5mlに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン100mgを加え、室温で15分間攪拌した。次いで2-ブロモ-2'-ニトロアセトフェノン102mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物にイソプロピルエーテルを加え粉碎し、濾取することにより、淡黄色固体の標記化合物76mgを得た。収率52%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

0.98(9H, s), 1.41(9H, s), 3.95(1H, dd), 4.29(1H, dd), 4.57(1H, d),

4.52~4.63(1H, m), 5.28(1H, d), 5.46(1H, brd), 7.26~8.23(8H, m)

## 工程2

1-[1-(2-ニトロフェナシル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例10の工程2において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-ニトロ)フェナシル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例10の工程3に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.07(9H, s), 1.36(3H, t), 4.02(1H, dd), 4.30~4.49(4H, m),

4.80~4.90(1H, m), 5.19(1H, d), 6.14(1H, brd), 7.26~7.68(11H, m),  
7.91(1H, s), 8.12(1H, d)

### 工程 3

1 - [1 - (2 - アミノフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

1 - [1 - (2 - ニトロフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア 700 mg にエタノール 20 ml 及び 10%パラジウム炭素 70 mg を加え、水素雰囲気下で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧留去することにより、淡黄色油状物の標記化合物 280 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.05(9H, s), 1.35(3H, t), 3.98(1H, dd), 4.32(2H, q), 4.39(1H, dd), 4.57(1H, d),  
4.86~4.96(1H, m), 5.75(1H, d), 6.26(2H, brs), 6.30(1H, brd),  
6.62~6.68(2H, m), 7.12(1H, s), 7.16~7.91(10H, m)

### 工程 4

3 - [3 - [1 - (2 - アミノフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1 - (tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに 1 - [1 - (2 - アミノフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 08(9H, s), 4. 16(1H, dd), 4. 43(1H, dd), 4. 65(1H, d), 4. 79~4. 89(1H, m),

5. 70(1H, d), 6. 67~6. 73(2H, m), 7. 19~7. 70(10H, m), 8. 15(1H, s), 8. 29(1H, d)

MS(FAB)m/z : 558(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 7 8

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] フェニルチオ酢酸の製造

#### 工程 1

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルメチルチオフェニル ) ウレアの製造

実施例 3 3 の工程 2 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 5 6 の工程 2 で得た 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 04(9H, s), 1. 93(3H, t), 2. 49(3H, s), 3. 61(2H, s), 3. 99(1H, dd), 4. 13(2H, q),

4. 37(1H, t), 4. 40(1H, d), 4. 79~4. 87(1H, m), 5. 51(1H, d), 6. 28(1H, d),

6. 96~7. 48(12H, m), 7. 64(1H, d)

#### 工程 2

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ]

## ウレイド] フェニルチオ酢酸の製造

実施例 33 の工程 3 において、1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルメチルチオフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルメチルチオフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 127~130°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ:

1. 03(9H, s), 2. 47(3H, s), 3. 52(2H, ABq), 3. 89(1H, dd), 4. 41(1H, t),  
4. 53(1H, d), 4. 77~4. 88(1H, m), 5. 06(1H, brs), 5. 51(1H, d), 6. 52(1H, d),  
6. 91~7. 74(13H, m)

MS(FAB)m/z: 603(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 79

3-[3-[1-(2-メトキシフェナシル)-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

【0563】

## 工程 1

1-(2-メトキシフェナシル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりに2-ブロモ-2'-メトキシアセトフェノンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。



$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 04(9H, s), 1. 40(9H, s), 3. 92(3H, s), 3. 93~4. 02(1H, m), 4. 26(1H, dd),  
4. 57(1H, d), 4. 50~4. 58(1H, m), 5. 56(1H, d), 5. 52~5. 56(1H, brs),  
6. 99~7. 58(7H, m), 7. 98(1H, dd)

## 工程 2

1 - [1 - (2 - メトキシフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 10 の工程 2 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - メトキシフェナシル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 10 の工程 3 に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 06(9H, s), 1. 35(3H, t), 3. 87(3H, s), 4. 33(2H, q), 4. 32(1H, dd), 4. 38(1H, dd),  
4. 61(1H, d), 4. 58~4. 89(1H, m), 5. 59(1H, d), 6. 31(1H, d), 6. 95(1H, d),  
6. 99~7. 94(12H, m)

## 工程 3

3 - [3 - [1 - (2 - メトキシフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1 - (tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの代

わりに 3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - メトキシフェナシル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸を用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

0.96(9H, s), 3.67~3.75(1H, m), 4.27(1H, dd), 4.48~4.57(1H, m),  
4.71(1H, d), 5.40(1H, d), 6.67(1H, d), 7.06~7.12(1H, m), 7.23(1H, d),  
7.28~7.65(8H, m), 7.77(1H, dd), 7.99(1H, s), 9.00(1H, s), 12.70(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 573(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 80

3 - [ 3 - [ 1 - tert-ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - [ 1 - tert-ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル ) ウレアの製造

実施例 56 の工程 3 において、1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 16 の工程 2 で得た 1 - tert-ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1.36(9H, s), 3.61(1H, dd), 3.96~4.08(1H, m), 4.39~4.63(3H, m),  
5.32(2H, s), 6.66~6.87(4H, m), 7.13~7.61(14H, m), 8.04~8.08(1H, m),  
9.17(1H, s)

## 工程 2

3- [3- [1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 31 の工程 5 において、1- [1- (1-メチルピペリジン-4-イル) カルバモイルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] -3- (3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに 1- [1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] -3- (3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 215~216°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 36(9H, s), 3. 63(1H, dd), 4. 01(1H, dd), 4. 40~4. 64(3H, m),

6. 70~6. 88(4H, m), 7. 13~7. 57(9H, m), 8. 02(1H, d), 9. 12(1H, s),

12. 50~13. 20(1H, br)

MS(FAB)m/z : 531(MH)<sup>+</sup>

## 実施例 81

3- [3- [1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] フェニルチオ酢酸の製造

## 工程 1

1- [1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] -3- (3-ベンジルオキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレアの製造

3-アミノフェニルチオ酢酸ベンジル 2. 06 g の無水テトラヒドロフラン

100 ml 溶液に、0℃でトリホスゲン 1.06 g を加え、次いでトリエチルアミン 0.45 ml を加え、同温で 10 分間攪拌した。この液に実施例 16 の工程 2 で得た 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 3.92 g の無水テトラヒドロフラン 50 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 200 ml を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、得られた固体にイソプロピルエーテルを加えて粉碎し、濾取することにより、白色固体の標記化合物 4.60 g を得た。収率 84.4%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ:

1.43(9H, s), 3.66(2H, s), 3.63~3.74(1H, m), 4.21(1H, d), 4.22(1H, d),  
4.64(1H, d), 4.86(1H, ddd), 5.12(2H, s), 6.19(1H, d), 6.72~7.40(19H, m)

MS(FAB)m/z: 667(MH)<sup>+</sup>

## 工程 2

3-[3-[1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]フェニルチオ酢酸の製造

1-[1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ベンジルオキシカルボニルメチルチオフェニル)ウレア 864 mg のテトラヒドロフラン 45 ml 溶液に水酸化リチウム 57 mg の水溶液 15 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1N 塩酸を加えて pH 2 に調整した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1) で精製し、得られた固体をイソプロピルエーテルとエタノールの

混合溶媒を加え粉碎し、濾取することにより、白色粉末の標記化合物 177 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.36(9H, s), 3.53(2H, s), 3.55~3.68(1H, m), 3.97(1H, dd), 4.43(1H, d),

4.52(1H, d), 4.52~4.62(1H, m), 6.73~6.87(4H, m), 6.92(1H, d),

7.02~7.46(9H, m), 9.11(1H, s)

MS(FAB) $m/z$  : 559(MH- $\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$

### 実施例 8 2

(-) - 3 - [ 3 - [ 1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 2 S ) - ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・塩酸塩  
及び (+) - 3 - [ 3 - [ 1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 2 S ) - ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・塩酸塩の製造

### 工程 1

(-) - 2 - オキソ - 3 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [ ( 2 S ) - ( N - ベンジルオキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン及び (+) - 2 - オキソ - 3 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [ ( 2 S ) - ( N - ベンジルオキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 6 0 の工程 1 において、( N - ベンジルオキシカルボニル ) ピペコリン酸の代わりに ( N - ベンジルオキシカルボニル ) - L - プロリンを用いて同様の操作を行い、得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) で精製して、先に留出してくる (-) - 2 - オキソ

- 3 - tert-ブトキシカルボニルアミノ-5 - [(2S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン (A) と後に留出してくる (+) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5 - [(2S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン (B) を得た。

(A) の物理化学的データ

$[\alpha]_{D^{25}} (C=0.40, CHCl_3) : -65.6^\circ$

(B) の物理化学的データ

$[\alpha]_{D^{25}} (C=0.42, CHCl_3) : +113.9^\circ$

## 工程 2

(+) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5 - [(2S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 10 の工程 1 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに工程 1 で得た化合物 (A) を用いて同様の操作を行い、(+)-1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5 - [(2S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン (A1) を得た。

$^1H-NMR(DMSO-d_6, 100^\circ C) \delta :$

1. 50~1.70(9H, m), 1.78(9H, s), 2.10~2.55(4H, m), 3.80~4.05(3H, m),
- 4.24~4.82(3H, m), 4.90~5.10(1H, m), 5.40~5.80(3H, m), 6.98(1H, d),
- 7.60~8.00(9H, m)

$[\alpha]_D^{23}$  (C=0.50, CHCl<sub>3</sub>) : +9.3°

また、工程 1 で得た化合物 (B) についても同様の操作を行い、(+)-1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[ (2S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン (B1) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.18(9H, s), 1.34(9H, s), 1.50~1.94(4H, m), 3.33~3.53(3H, m),

4.14~4.54(4H, m), 5.00~5.13(3H, m), 6.50~6.65(1H, m),

7.16~7.52(9H, m)

$[\alpha]_D^{25}$  (C=0.50, CHCl<sub>3</sub>) : +71.5°

### 工程 3

(-)-1-[1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-[ (2S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレア及び(+)-1-[1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-[ (2S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 10 の工程 2 において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに工程 2 で得た化合物 (A1) を用いて同様の操作を行い、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-[ (2S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1,

5-ベンゾジアゼピンを得た。次いで実施例56の工程3において(+)-1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-[(2S)-(N-ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンを、3-アミノ安息香酸の代わりにイソフタル酸ベンジルを用いて同様の操作を行い、(-)-1-[1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-[(2S)-ピロリジン-2-イル]カルボニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレア(A2)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  :

1.16(9H, brs), 1.70~2.10(4H, m), 3.37~3.48(2H, m), 3.65~4.62(5H, m),  
5.04(1H, d), 5.08(1H, d), 5.20~5.40(1H, br), 5.32(2H, s), 6.52(1H, d),  
7.15~7.60(17H, m), 7.99(1H, t), 8.89(1H, s)

$[\alpha]_{\text{D}^{27}}$  (C=0.51, CHCl $_3$ ) : -22.0°

また、工程2で得た化合物(B1)についても同様の操作を行い、(+)-1-[1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-[(2S)-ピロリジン-2-イル]カルボニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレア(B2)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  :

1.20(9H, s), 1.55~1.94(4H, m), 3.35~3.48(2H, m), 3.60~3.74(1H, m),  
4.24~4.36(2H, m), 4.42~4.55(2H, m), 5.09(2H, s), 5.10(1H, d), 5.32(2H, s),  
6.51(1H, d), 7.16~7.60(17H, m), 7.99(1H, t), 8.86(1H, s)

$[\alpha]_{\text{D}^{27}}$  (C=0.52, CHCl $_3$ ) : +72.4°



## 工程 4

(-) - 3 - [ 3 - [ 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 2 S ) - ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・塩酸塩  
及び (+) - 3 - [ 3 - [ 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 2 S ) - ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・塩酸塩の製造

実施例 3 1 の工程 5 において、1 - [ 1 - [ N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) ] カルバモイルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル ) ウレアの代わりに工程 3 で得た化合物 ( A 2 ) を用いて同様の操作を行い、(-) - 1 - [ 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 2 S ) - ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - カルボキシフェニル ) ウレア・塩酸塩 ( A 3 ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 17(9H, s), 1. 74~2. 20(4H, m), 3. 00~3. 78(4H, m), 4. 46~4. 66(2H, m),  
4. 88(1H, d), 5. 02(1H, d), 6. 89(1H, d), 7. 28~7. 37(1H, m), 7. 40~7. 69(6H, m),  
8. 00(1H, t), 8. 60~9. 80(2H, br), 9. 16(1H, brs),

[ α ] D<sup>24</sup> (C=0. 50, MeOH) : -10. 7°

MS(FAB)m/z : 536(MH)<sup>+</sup>

また、工程 3 で得た化合物 ( B 2 ) についても同様の操作を行い、(+)- 3 - [ 3 - [ 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 2 S ) - ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・塩酸塩 ( B 3 ) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 19(9H, s), 1. 40~1. 91(4H, m), 3. 10~3. 20(2H, m), 3. 80(1H, dd),  
 4. 23(1H, t), 4. 36(1H, t), 4. 48~4. 64(1H, m), 4. 66(1H, d), 5. 09(1H, d),  
 6. 86(1H, d), 7. 28~7. 37(2H, m), 7. 45~7. 55(3H, m), 7. 58~7. 74(2H, m),  
 8. 01(1H, t), 8. 70~9. 80(2H, br), 9. 23(1H, brs), 12. 00~13. 00(1H, br)

$[\alpha]_{\text{D}^{25}} (\text{C}=0. 50, \text{MeOH}) : +18. 9^\circ$

MS(FAB)m/z : 536(MH)<sup>+</sup>

### 実施例 8 3

4 - [ 3 - [ 1 - (フラン-2-イル) カルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - (フラン-2-イル) カルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 5 の工程 1 において、2-ブロモ-(N-フェニル-N-メチル) アセトアミドの代わりに2-ブロモアセチルフランを用いて同様の操作を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

3. 60~3. 70(1H, m), 4. 25(1H, dd), 4. 63~4. 78(1H, m), 4. 84(1H, d),  
 5. 08(2H, s), 5. 34(1H, d), 5. 88(1H, d), 6. 53(1H, dd), 6. 76(2H, d), 6. 87(1H, t),  
 7. 15~7. 40(12H, m), 7. 56(1H, d)

#### 工程 2

1 - (フラン-2-イル) カルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 15 の工程 2 において、1-(N-フェニル-N-メチルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-(フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い標記化合物を得た。

### 工程 3

1-[1-(フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(4-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 81 の工程 1 において、1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-(フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを、3-アミノフェニルチオ酢酸エチルの代わりに 4-アミノ安息香酸エチルを用いて同様の操作を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta :$

1. 37(3H, t), 3. 73(1H, dd), 4. 19(1H, dd), 4. 32(2H, q), 4. 93(1H, d),

4. 91~5. 03(1H, m), 5. 35(1H, d), 6. 48~6. 56(2H, m), 6. 74~6. 90(3H, m),

7. 12~7. 37(9H, m), 7. 55~7. 65(2H, m), 7. 78~7. 90(2H, m)

### 工程 4

4-[3-[1-(フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1-(tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾ

ジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(4-エトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

3.63(1H, dd), 4.04(1H, dd), 4.63(1H, ddd), 5.10(1H, d), 5.36(1H, d),  
6.73(1H, dd), 6.78~6.90(4H, m), 7.13~7.37(5H, m), 7.40~7.49(3H, m),  
7.61(1H, d), 7.80(2H, d), 8.03(1H, d), 9.27(1H, s), 12.40~12.60(1H, br)

MS(FAB)m/z : 525(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 8 4

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(ピペリジン-4-イル)カルボニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸・塩酸塩の製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)カルボニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 6 0 の工程 1 において、(N-ベンジルオキシカルボニル)ピペコリン酸の代わりに(N-ベンジルオキシカルボニル)イソニペコチン酸を用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.23~1.95(6H, m), 1.40(9H, s), 2.11~2.68(3H, m), 3.80~4.30(3H, m),  
4.40~4.63(2H, m), 5.08(2H, s), 5.40~5.48(1H, m), 7.13~7.54(9H, m),  
7.60~7.73(1H, br)

#### 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニル  
 アミノ - 5 - (N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 4-イル) カルボニ  
 ル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例1の工程2において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミ  
 ノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジ  
 アゼピンの代わりに2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 -  
 (N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 4-イル) カルボニル - 1, 3,  
 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を  
 行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 40(9H, s), 1. 60~1. 90(4H, m), 2. 32~2. 70(3H, m), 2. 44(3H, s),  
 3. 85(1H, dd), 4. 00~4. 27(2H, br), 4. 43~4. 66(2H, m), 5. 05~5. 23(2H, m),  
 5. 10(2H, s), 5. 47(1H, d), 7. 22~7. 49(12H, m)

### 工程3

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (N-ベンジルオキ  
 シカルボニルピペリジン - 4-イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラヒド  
 ロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] - 3 - (3-ベンジルオキシ  
 カルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例1の工程3において、1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3  
 -tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラ  
 ヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1 - (2-トルオイルメチ  
 ル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (N-ベンジル  
 ルキシカルボニルピペリジン - 4-イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5-テトラ  
 ヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実  
 施例56の工程3に準じて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 40~1.90(4H. m), 2. 25~2.70(3H. m), 2. 37(3H. s), 3. 65(1H. dd),  
 3. 86~4.06(2H. m), 4. 37~4.62(2H. m), 5. 04(2H. s), 5. 26(1H. d), 5. 32(2H. s),  
 5. 37(1H. d), 6. 72(1H. d), 7. 26~7.62(20H. m), 7. 97(1H. d), 8. 04(1H. brs),  
 9. 09(1H. s)

#### 工程 4

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸・塩酸塩の製造

実施例 31 の工程 5 において、1 - [1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに 1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (N - ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) カルボニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 216~226°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 70~2.05(4H. m), 2. 37(3H. s), 2. 33~2.74(3H. m), 3. 12~3.38(2H. m),  
 4. 37~4.63(2H. m), 5. 33(2H. s), 6. 85(1H. d), 7. 28~7.64(11H. m), 7. 96(1H. d),  
 8. 01(1H. t), 8. 50~9.00(2H. br), 9. 20(1H. brs), 12. 60~13.00(1H. br)

MS(FAB)m/z : 584(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 85

4 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ベンゾイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりに塩化ベンゾイルを、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに参考例 4 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 43(9H, s), 2. 27(3H, s), 4. 15(1H, dd), 4. 32~4. 50(1H, m), 4. 60~4. 73(1H, m),  
 5. 54(1H, d), 6. 57~6. 80(2H, m), 6. 92(1H, s), 7. 08~7. 32(5H, m),  
 8. 08(1H, brs)

## 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ベンゾイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ベンゾイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 41(9H, s), 2. 27(3H, s), 2. 57(3H, s), 4. 16(1H, dd), 4. 28~4. 44(1H, m),  
 4. 64~4. 86(2H, m), 5. 42~5. 64(2H, m), 6. 58~6. 80(2H, m), 7. 01(1H, s),  
 7. 10~7. 52(8H, m), 7. 83(1H, d)

## 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (4 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 10 の工程 2 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 10 の工程 3 において、3 - アミノ安息香酸エチルの代わりに 4 - アミノ安息香酸エチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 29(3H, t), 2. 27(3H, s), 2. 45(3H, s), 3. 87~3. 98(1H, m), 4. 20~4. 37(1H, m),  
4. 25(2H, q), 4. 60~4. 73(1H, m), 5. 18(1H, d), 5. 52(1H, d), 6. 77~7. 00(3H, m),  
7. 15~7. 63(11H, m), 7. 83(2H, d), 8. 03(1H, d), 9. 28(1H, brs)

## 工程 4

4 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1 - (tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに 1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (4 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアを用いて同様の操



作を行い、標記化合物を得た。

融点：210～222°C（分解）

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ：

2. 28(3H, s), 2. 45(3H, s), 3. 85～3. 98(1H, m), 4. 22～4. 37(1H, m),  
4. 67(1H, ddd), 5. 18(1H, d), 5. 51(1H, d), 6. 78～6. 92(2H, m), 6. 99(1H, d),  
7. 15～7. 56(11H, m), 7. 81(2H, d), 8. 03(1H, d), 9. 28(1H, s),  
11. 50～12. 80(1H, br)

MS(FAB)m/z：591(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 8 6

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 10 の工程 2 において、1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに実施例 85 の工程 2 で得た 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例 10 の工程 3 に準じて操作し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ：

1. 30(3H, t), 2. 28(3H, s), 2. 46(3H, s), 3. 86～3. 98(1H, m), 4. 22～4. 38(1H, m),  
4. 28(2H, q), 4. 60～4. 74(1H, m), 5. 18(1H, d), 5. 51(1H, d), 6. 75～6. 93(3H, m),

7.16~7.57(12H. m). 8.03(1H. d)

## 工程 2

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 10 の工程 4 において、1 - (tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに 1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンゾイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 250~251°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

2.28(3H. s), 2.46(3H. s), 3.85~3.98(1H. m), 4.22~4.38(1H. m),

4.67(1H. dt), 5.18(1H. d), 5.51(1H. d), 6.76~6.92(3H. m),

7.15~7.56(12H. m), 7.99~8.07(2H. m), 9.07(1H. s), 12.50~13.00(1H. br)

MS(FAB)m/z : 591(MH)<sup>+</sup>

## 実施例 8 7

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロペンチルカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロペンチルカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 1 において、塩化ピバロイルの代わりにシクロペンチルカルボニルクロリドを、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに参考例 4 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.25~1.48(4H, m), 1.41(9H, s), 1.52~1.75(3H, m), 1.80~1.95(1H, m),  
2.32~2.47(1H, m), 2.39(3H, s), 3.75~3.84(1H, m), 4.46~4.65(2H, m),  
5.42(1H, d), 6.96(1H, s), 7.05~7.15(2H, m), 7.67(1H, s)

## 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.30~1.95(8H, m), 1.40(9H, s), 2.38(3H, s), 2.45~2.60(1H, m), 2.51(3H, s),  
3.75~3.85(1H, m), 4.47~4.67(2H, m), 4.86(1H, d), 5.21(1H, d), 5.48(1H, d),  
7.06(1H, s), 7.08~7.17(2H, m), 7.25~7.35(2H, m), 7.39~7.47(1H, m),  
7.72~7.77(1H, m)

## 工程 3

1 - [ 1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-シクロペンチルカル

ボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例10の工程2において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、次いで実施例10の工程3に準じて操作し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

- 1. 25~1.48(2H, m), 1.30(3H, t), 1.53~1.77(6H, m), 2.35~2.53(1H, m),
- 2.40(6H, s), 3.60(1H, dd), 4.28(2H, q), 4.40~4.63(2H, m), 5.18(1H, d),
- 5.31(1H, d), 6.72(1H, d), 7.21~7.27(1H, m), 7.30~7.41(5H, m),
- 7.45~7.54(3H, m), 7.95(1H, d), 8.05(1H, t), 9.06(1H, s)

#### 工程4

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-シクロペンチルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例10の工程4において、1-(tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-シクロペンチルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 166~183°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  :

1.22~1.78(8H, m), 2.30~2.55(1H, m), 2.39(6H, s), 3.55~3.65(1H, m),  
 4.40~4.63(2H, m), 5.18(1H, d), 5.31(1H, d), 6.72(1H, d), 7.21~7.41(6H, m),  
 7.45~7.54(3H, m), 7.96(1H, d), 8.01(1H, t), 9.01(1H, s),  
 12.60~13.00(1H, br)

MS(FAB)m/z : 583(MH)<sup>+</sup>

### 実施例 88

(+) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ] ウレイド ] フェニルチオ酢酸及び (-) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ] ウレイド ] フェニルチオ酢酸の製造

#### 工程 1

(-) - 1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルチオフェニル ) ウレアの製造  
 3 - アミノフェニルチオ酢酸 tert - ブチル 1. 27 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に、氷冷下、トリホスゲン 592 mg を加え、次いでトリエチルアミン 2.5 ml を、0.5 ml ずつ 5 回に分け 15 分かけて加えた後、室温で 5 分間攪拌した。この液に実施例 70 の工程 7 で得た (-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1.7 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記

化合物 2. 75 g を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  (C=1.05, CHCl<sub>3</sub>) : -94.7°

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.24(9H, s), 1.38(9H, s), 3.54(2H, s), 3.68(1H, dd), 4.18(1H, dd), 4.40(1H, d),  
4.85~4.94(1H, m), 5.17(1H, d), 6.36(1H, d), 6.76~7.22(13H, m), 7.44(1H, s)

### 工程 2

(+) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレアの製造

工程 1 において、(-) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに (+) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.03, CHCl<sub>3</sub>) : +95.8°

### 工程 3

(-) - 3 - [3 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)] ウレイド] フェニルチオ酢酸の製造

(-) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレア  
2. 75 g の塩化メチレン 20 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 20 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) で精製して、標記化合物 2. 5 g を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  (C=0.62, CHCl<sub>3</sub>) : -45.8°

#### 工程 4

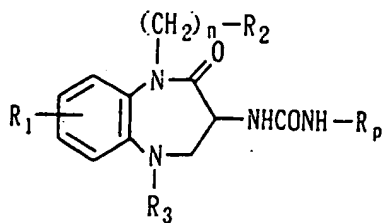
(+) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ] ウレイド ] フェニルチオ酢酸の製造

工程 3 において、(-) - 1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルチオフェニル ) ウレアの代わりに、(+ ) - 1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルチオフェニル ) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=0.50, CHCl<sub>3</sub>) : +44.0°

実施例 1 ~ 88 で得られた化合物の構造を表 1 ~ 12 に示す。

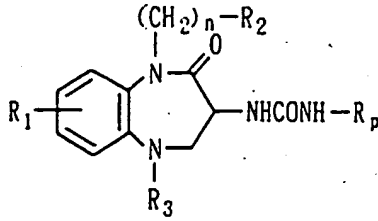
表 1



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
1	H				1
2	H				0
3	H				1
4	8-Me				1
5	8-F				1
6	H				1
7	H				1

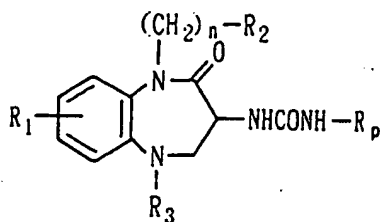


表 2



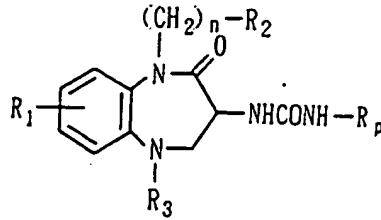
実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
8	H				1
9	H				1
10	H				1
11	H				1
12	H				1
13	8-Me				1
14	H				1

表 3



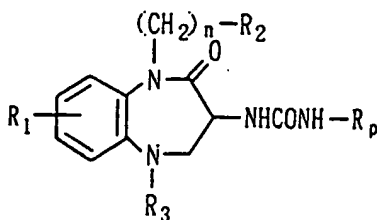
実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
15	H				1
16	H				1
17	H				1
18	H				1
19	H				0
20	H	H			0
21	H				1
22	H				1

表 4



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
23	H				1
24	H				1
25	H				1
26	H				1
27	H				1
28	H				1
29	H				1
30	H				1

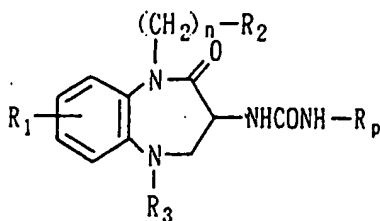
表 5



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
31 ※	H				1
32	H				1
33	H				1
34	H				1
35	H				1
36	H				1
37	H				1

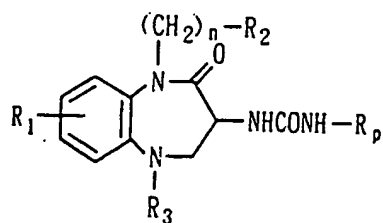
※: 1塩酸塩

表 6



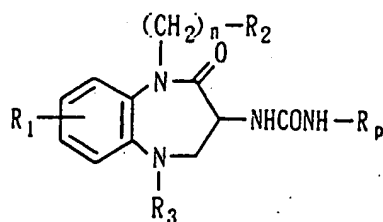
実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
38	H				0
39	H				0
40	H	-CONH-Bu-t			1
41	H				1
42	H	-COOH			1
43	H				1
44	H		Me		1
45	H				1

表 7



実施例	R1	R2	R3	Rp	n
46	H				1
47	H				1
48	H				1
49	H				1
50	H				1
51	H				1
52	H				1
53	H				1

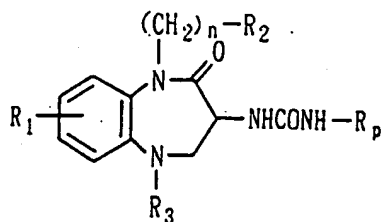
表 8



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
54	H				1
55	H				1
56 (*)	H				1
57	H				1
58	H				1
59	H				1
60	H				1

\* : 光学活性体

表 9

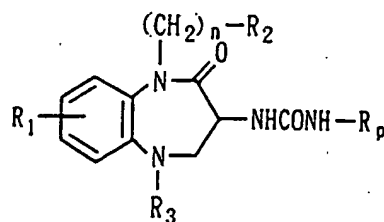


実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
61	H				1
62	H				1
63	H				1
64	H				1
65	H				1
66 ※	H				1
67 ※	H				1

※: 1塩酸塩



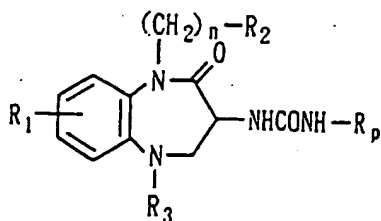
表 1 0



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
68	H				1
69	H				1
70 (*)	H				1
71	H				1
72	H				1
73	H				1
74	H				1
75	H				1

\* : 光学活性体

表 1 1

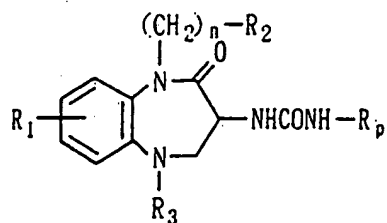


実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
76	H	Me			0
77	H				1
78	H				1
79	H				1
80	H				1
81	H				1
82 ※(*)	H				1

※: 1塩酸塩

\*: 光学活性体

表 1 2



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
83	H				1
84 ※	H				1
85	8-Me				1
86	8-Me				1
87	8-Me				1
88 (* )	H				1

※: 1塩酸塩

\*: 光学活性体

## 参考例 7

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 1 の工程 2 中で得た 3-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオン酸 5.11 g 及び 4-フルオロ-3-ニトロトルエン 3.88 g のエタノール 100 ml 溶液に炭酸カリウム 6.91 g を加え、一夜還流した。反応液を放冷した後濾過し、濾液を減圧濃縮して、3-(2-ニトロ-4-メチル)アニリノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.43(9H, s), 2.26(3H, s), 3.55~3.89(2H, m), 4.45~4.63(1H, m), 5.44(1H, d), 6.91(1H, d), 7.27(1H, d), 7.94(1H, s), 8.14(1H, brs), 11.50(1H, brs)

この得られた化合物を水 200 ml に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後、1N塩酸を加えて pH 3 とし塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をエタノール 200 ml に溶解し、1.0%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、常圧で 5 時間攪拌した。この液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、トルエンを加え析出した結晶を濾取して 3-(2-アミノ-4-メチルアニリノ)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸を得た。これをトルエン 100 ml に懸濁し、Dean-Stark を用い水を除きながら一夜還流した。反応後放冷し、析出晶を濾取した後イソプロピルエーテルで洗浄し風乾して標記化合物 1.66 g を得た。収率 40%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1.36(9H, s), 2.17(3H, s), 3.25~3.32(1H, m), 3.43~3.49(1H, m), 4.07~4.18(1H, m), 5.30(1H, d), 6.70~6.76(3H, m), 6.83(1H, d), 9.61(1H, s)

## 参考例 8

2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-8-メト

キシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造  
工程 1

N-フェニル-2-ニトロ-4-メトキシアニリンの製造

2-ニトロ-4-メトキシアニリン 75 g、ブロモベンゼン 270 ml、炭酸カリウム 31 g、銅粉末 5.0 g 及びヨウ化カリウム 2.1 g を混合し、24 時間加熱還流した。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して暗赤色結晶の標記化合物 51 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

3.82(3H, s), 7.04~7.64(8H, m), 9.33(1H, brs)

工程 2

N-フェニル-N-(2-シアノエチル)-2-ニトロ-4-メトキシアニリンの製造

N-フェニル-2-ニトロ-4-メトキシアニリン 51 g をアクリロニトリル 250 ml に溶解し、トリトン B (40% ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド-メタノール溶液) 1.0 ml を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、橙黄色結晶の標記化合物 39.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

2.77(2H, t), 3.90(3H, s), 4.00(2H, t), 6.51~7.46(8H, m)

工程 3

N-フェニル-N-(2-シアノエチル)-2-アミノ-4-メトキシアニリンの製造

N-フェニル-N-(2-シアノエチル)-2-ニトロ-4-メトキシアニリン 39.5 g をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 4.0 g を加え、水素雰囲気下で 9 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去し、濾

液を減圧留去して標記化合物 35.6 g を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

2.67(2H, t), 3.79(3H, s), 3.81(2H, brs), 3.92(3H, t), 6.34~7.24(8H, m)

#### 工程 4

3-[N-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-N-フェニル]アミノプロピオン酸の製造

N-フェニル-N-(2-シアノエチル)-2-アミノ-4-メトキシアニリン 35.6 g をエタノール 200 ml に溶解し、水酸化カリウム 71 g の水溶液 400 ml を加え、4時間加熱還流した。室温まで冷却した後、濃塩酸を加え pH を 2 に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 38.1 g を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

2.70(2H, t), 3.78(3H, s), 3.90(2H, t), 5.00(3H, br), 6.33~7.21(8H, m)

#### 工程 5

2-オキソ-5-フェニル-8-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

3-[N-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-N-フェニル]アミノプロピオン酸 38.1 g をキシレン 500 ml に溶解し、Dean-Stark を用い水を除きながら 20 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、析出晶を濾取することにより、標記化合物 29.7 g を得た。収率 83%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

2.65(2H, t), 3.82(3H, s), 4.00(2H, t), 6.61~6.83(5H, m), 7.13~7.22(2H, m),  
7.34(1H, brs)

#### 工程 6

1-メトキシメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メトキシ-1,3,4,

## 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム1.12gをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、氷冷下で2-オキソ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン5.0gをテトラヒドロフラン50mlに溶解した溶液を加え、同温で40分間攪拌した。氷浴を外し、メトキシメチルクロリド2.25gを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、黄褐色結晶の標記化合物5.05gを得た。収率87%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

2.64(2H, br), 3.34(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93(2H, br), 5.19(2H, brs),

6.73~7.22(8H, m)

## 工程7

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-ヒドロキシイミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン雰囲気下、1-メトキシメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン5.05gをトルエン60mlに溶解し、氷冷下でカリウムtert-ブトキシド9.09gを加え同温で30分間攪拌後、亜硝酸tert-ブチル4.64gを加え室温で2時間30分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で精製して、淡褐色アモルファスの標記化合物3.52gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

3.43(3H, s), 3.82(3H, s), 4.60(2H, br), 5.20(2H, br), 6.73~7.29(9H, m)

#### 工程 8

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-プロピルアミノカルボニルオキシイミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-ヒドロキシイミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
1.0 gをテトラヒドロフラン10 mlに溶解し、イソシアン酸プロピル0.62 g及びトリエチルアミン0.74 gを加え、2時間30分間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで結晶を洗浄することにより、白色結晶の標記化合物0.78 gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.91(3H, t), 1.47~1.60(2H, m), 3.15~3.20(2H, m), 3.42(3H, s), 3.82(3H, s),  
4.43(1H, br), 4.91(1H, br), 5.21(1H, br), 5.32(1H, br), 5.65(1H, br),  
6.23~7.27(8H, m)

#### 工程 9

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-プロピルアミノカルボニルオキシイミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン0.78 gをメタノール20 mlに懸濁し、10%パラジウム炭素0.20 gを加え、3.5~3.0 kg/cm<sup>2</sup>の水素雰囲気下で2時間30分間振とうした。パラジウム炭素を濾去し、濾液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製して、標記化合物0.63 gを得た。



$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 73(2H. brs), 3. 34(3H. s), 3. 49~3. 81(2H. m), 3. 83(3H. s),  
3. 87~3. 92(1H. m), 5. 15(1H. d), 5. 31(1H. d), 6. 70~7. 22(8H. m)

#### 工程 10

2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造  
1-メトキシメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 200 mg を 25% 臭化水素酸-酢酸溶液 1 ml に溶解し、2 時間攪拌した。この液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え析出物を濾取した。濾取物を水 3 ml に溶解し、クロロギ酸ベンジル 140 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2. 8 ml を順次加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、無色アモルファスの標記化合物 107 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

3. 65(1H. m), 3. 81(3H. s), 4. 16~4. 28(1H. m), 4. 61~4. 70(1H. m), 5. 09(2H. s),  
5. 83(1H. brd), 6. 63~7. 35(13H. m), 7. 55(1H. brs)

#### 参考例 9

2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

#### 工程 1

N-(2-ニトロフェニル)-2-フルオロアニリンの製造

2-ニトロアニリン 14. 9 g、2-フルオロニトロベンゼン 29 g、炭酸カ

リウム 14.9 g、銅粉末 6.9 g 及びキシレン 100 ml を混合し、アルゴン雰囲気下で 39 時間加熱還流した。反応液を放冷後濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）で精製して、赤橙色結晶の標記化合物 18.0 g を得た。収率 72%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

6.80~6.86(1H, m), 7.05~7.44(6H, m), 8.22(1H, dd), 9.30(1H, brs)

## 工程 2

N-(2-ニトロフェニル)-N-(2-シアノエチル)-2-フルオロアニリンの製造

N-(2-ニトロフェニル)-2-フルオロアニリン 17.8 g をアクリロニトリル 100 ml に溶解し、トリトン B（40% ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドメタノール溶液）1.0 ml を加え、50~60°C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製して、橙色結晶の標記化合物 6.37 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.81(2H, brs), 5.36(1H, brs), 6.64~7.13(8H, m)

## 工程 3

N-(2-アミノフェニル)-N-(2-シアノエチル)-2-フルオロアニリンの製造

N-(2-ニトロフェニル)-N-(2-シアノエチル)-2-フルオロアニリン 6.37 g をメタノール 60 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 0.60 g を加え、水素雰囲気下で 3 時間攪拌した。パラジウム炭素触媒を濾去し、濾液を減圧留去することにより、

標記化合物 6. 17 g を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

2.73(2H, t), 4.08(2H, t), 6.87~7.77(8H, m)

#### 工程 4

3 - [N - (2 - アミノフェニル) - N - (2 - フルオロフェニル)] アミノプロピオン酸の製造

N - (2 - アミノフェニル) - N - (2 - シアノエチル) - 2 - フルオロアニリン 6.18 g をエタノール 40 ml に溶解し、水酸化カリウム 12.5 g の水溶液 80 ml を加え、3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、濃塩酸を加え pH 3 に調整し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、褐色アモルファスの標記化合物 5.6 g を得た。収率 86%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

2.68(2H, t), 3.86(2H, t), 6.70~7.10(8H, m)

#### 工程 5

2 - オキソ - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

3 - [N - (2 - アミノフェニル) - N - (2 - フルオロフェニル)] アミノプロピオン酸 5.6 g をキシレン 60 ml に溶解し、Dean-Stark で水を除きながら 3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取し、薄茶色結晶の標記化合物 4.60 g を得た。収率 88%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

2.70(2H, t), 4.04(2H, t), 6.87~7.12(8H, m), 8.00(1H, brs)

#### 工程 6

1 - メトキシメチル - 2 - オキソ - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム0.38gをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに懸濁し、氷冷下で2-オキソ-5-(2-フルオロフェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン1.89gをN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解した液を15分かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。次いでクロロメチルメチルエーテル0.89gを加え、室温とし2時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、無色アモルファスの標記化合物5.26gを得た。収率98.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.67(2H, t), 3.44(3H, s), 3.96(2H, t), 5.19(2H, s), 6.90~7.23(7H, m),

7.48(1H, dd)

#### 工程7

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-ヒドロキシイミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン雰囲気下、1-メトキシメチル-2-オキソ-5-(2-フルオロフェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン5.26gをトルエン50mlに溶解し氷冷し、内温10℃でカリウムtert-ブトキシド9.8gを加え、氷冷下30分間攪拌した。次いで亜硝酸tert-ブチル5.0gを加え室温とし1時間30分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲルNH-DM1020(富士シリシア社製)、クロロホルム:メタノール=20:1)で精製して、淡褐色アモルファスの標記化合物2.35gを

得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

3.51と3.53(3H, それぞれs), 4.58と4.75(2H, それぞれs), 5.27と5.29  
(2H, それぞれs), 6.89~7.23(7H, m), 7.53(1H, m)

#### 工程 8

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-プロピルアミノカルボニルオキシイミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-ヒドロキシイミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2.35 g をテトラヒドロフラン 25 ml に溶解し、イソシアン酸プロピル 1.52 g 及びトリエチルアミン 1.81 g を加え 3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル NH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム）で精製して、茶色アモルファスの標記化合物 2.52 g を得た。収率 85%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.87~0.97(3H, m), 1.46~1.57(2H, m), 3.14~3.23(2H, m), 3.53(3H, s),  
4.71(2H, brs), 5.00~5.60(3H, m), 6.93~7.28(7H, m), 7.53~7.56(1H, m)

#### 工程 9

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-プロピルアミノカルボニルオキシイミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2.52 g をメタノール 30 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 0.60 g を加え、3.5~3.0 kg/cm<sup>2</sup>の水素雰囲気下で 4 時間振とうした。パラジウム炭素を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製して、黄土色アモルファスの標記化合物0.48gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta$  :

3.45(3H, s), 3.70~3.77(1H, m), 4.06~4.12(1H, m), 4.23(2H, brs),  
4.96(1H, d), 5.50(1H, d), 6.91~7.49(8H, m)

#### 工程10

2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

1-メトキシメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン0.94gを25%臭化水素酸-酢酸溶液18mlに溶解し、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテルを加え析出物を濾取し、淡褐色結晶を得た。この結晶を水5mlに懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液4.5ml及びクロロギ酸ベンジル301mgのテトラヒドロフラン7ml溶液を加え、1時間攪拌した。反応後水を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、アモルファスの標記化合物291mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta$  :

3.49~3.60(1H, m), 4.35~4.50(1H, m), 4.63~4.70(1H, m), 5.08(2H, s),  
5.89(1H, brd), 6.88~7.46(13H, m), 7.76(1H, s)

#### 参考例10

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-フェニル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

#### 工程1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例7で得た2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン3.00gをメタノール30mlに懸濁し、90%3-ブロモシクロヘキセン6.08g及び炭酸水素ナトリウム2.85gを加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水100mlを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標記化合物1.36gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.41(9H, s), 1.44~2.05(6H, m), 2.27(3H, s), 3.19~3.33(1H, m),  
3.66~3.79(1H, m), 3.80~4.05(1H, m), 4.40~4.52(1H, m), 5.48(1H, d),  
5.63~5.93(2H, m), 6.75(1H, d), 6.91~7.11(2H, m), 7.33(1H, brs)

MS (EI) m/z : 371(M<sup>+</sup>)

## 工程2

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-フェニル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン500mgをキシレン20mlに懸濁し、ニトロベンゼン831mg及び10%パラジウム炭素250mgを加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷した後濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え結晶を濾取することにより、標記化合物413mgを得た。収率83%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 43(9H, s), 2. 34(3H, s), 3. 65(1H, dd), 4. 22(1H, dd), 4. 57~4. 64(1H, m),  
 5. 58(1H, d), 6. 69~6. 72(2H, m), 6. 83(1H, t), 6. 92~6. 99(2H, m),  
 7. 08~7. 20(3H, m), 7. 74(1H, s)

以下に本発明の化合物 (I) の製造例を示す。

#### 実施例 89

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - テノイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 -  
 メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン -  
 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メ  
 チル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造  
 参考例 7 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 8 - メチ  
 ル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン  
 30. 0 g を塩化メチレン 300 ml に溶解し、ピバロイルクロリド 15. 0 g 及  
 びピリジン 9. 8 g を加え、2 時間 30 分間加熱還流した。反応液を放冷し、水  
 を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗  
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、白色  
 結晶の標記化合物 21. 5 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC l<sub>3</sub>) δ :

0. 97(9H, s), 1. 40(9H, s), 2. 39(3H, s), 3. 87(1H, dd), 4. 35(1H, t),  
 4. 43~4. 50(1H, m), 5. 40(1H, d), 6. 95(1H, s), 7. 06(1H, d), 7. 14(1H, d),  
 7. 93(1H, s)

#### 工程 2

1 - ( 2 - テノイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルア  
 ミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1,  
 5 - ベンゾジアゼピンの製造



2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.0 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 60% 水素化ナトリウム 0.16 g を加え室温で 30 分間攪拌した。この液に 2-ブロモアセチルチオフェン 0.99 g をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した溶液を加え、2 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製して、標記化合物 1.01 g を得た。収率 76%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.03(9H, s), 1.39(9H, s), 2.37(3H, s), 3.88~3.95(1H, m), 4.20~4.28(1H, m),  
4.43(1H, d), 4.53~4.57(1H, m), 5.48(1H, brd), 5.62(1H, d),  
7.10~7.22(4H, m), 7.74~7.87(2H, m)

### 工程 3

1-(2-テノイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(2-テノイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.00 g を 4N 塩酸-ジオキサン溶液 10 ml に溶解し、55°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、茶色結晶の標記化合物 0.74 g を得た。収率 92%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.03(9H, s), 2.37(3H, s), 3.64~3.78(2H, m), 4.20~4.27(1H, m), 4.36(1H, d),

5.75(1H, d), 7.07~7.22(4H, m), 7.74~7.89(2H, m)

#### 工程 4

1-[1-(2-テノイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 0.23 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷水で冷却した。この溶液に内温 7°C でトリホスゲン 0.15 g を加え、その後 10 分かけてトリエチルアミン 0.53 g を加え、室温とし 10 分間攪拌した。次いでこの液に 1-(2-テノイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 0.52 g のテトラヒドロフラン 10 ml 懸濁液を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製して、白色結晶の標記化合物 0.70 g を得た。収率 88%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

1.04(9H, s), 1.35(3H, t), 2.38(3H, s), 3.88~3.95(1H, m), 4.29~4.40(3H, m),  
4.48(1H, d), 4.79~4.89(1H, m), 5.65(1H, d), 6.10~6.22(1H, m),  
7.10~7.27(6H, m), 7.55~7.91(5H, m)

#### 工程 5

3-[3-[1-(2-テノイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1-[1-(2-テノイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア 0.67 g をエタノール

10 mlとテトラヒドロフラン10 mlの混合溶媒に懸濁し、水酸化リチウム1水和物0.24 gの水溶液10 mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に1N塩酸を加え弱酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒に懸濁し、析出物を濾取することにより、白色結晶の標記化合物0.48 gを得た。収率78%。

融点：198~206°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.96(9H, s), 2.38(3H, s), 3.61~3.68(1H, m), 4.21~4.30(1H, m),

4.46~4.53(1H, m), 4.86(1H, d), 5.61(1H, d), 6.65(1H, brd),

7.20~7.52(7H, m), 8.00~8.20(3H, m), 9.00(1H, brs), 12.83(1H, brs)

#### 実施例 90

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例8で得た2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン2.0 g、ブロモメチル-tert-ブチルケトン0.94 g、トルエン30 ml、1N水酸化ナトリウム水溶液15 ml及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド20 mgを混合し、20時間攪拌した。反応液を有機層と水層とに分離し、水層を酢酸エチルで抽出して先の有機層に加え、この合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、無色結晶の標記化合物1. 12 gを得た。収率45%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

1.26(9H, s), 3.57~3.65(1H, m), 3.79(3H, s), 4.11~4.21(1H, m), 4.26(1H, d),  
4.63~4.72(1H, m), 5.08(2H, s), 5.14(1H, d), 5.85(1H, brd), 6.41~6.85(5H, m),  
7.12~7.34(8H, m)

### 工程2

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 11 gをメタノール20 mlに溶解し、10%パラジウム炭素220 mgを加え、水素雰囲気下で2時間攪拌した。反応後パラジウム炭素を濾去し、濾液を減圧留去することにより、無色アモルファスの標記化合物0. 82 gを得た。収率100%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

1.28(9H, s), 3.52~3.60(1H, m), 3.74~3.80(1H, m), 3.78(3H, s),  
3.90~3.96(1H, m), 4.16(1H, d), 5.26(1H, d), 6.63~6.84(5H, m),  
7.11~7.22(3H, m)

### 工程3

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル373 mgをテトラヒドロフラン20 mlに溶解し、氷水で冷却した。この液に内温5℃でトリホスゲン252 mgを加え、次いでトリエ

チルアミン 870 mg を 15 分かけて加え、室温とし 10 分間攪拌した。さらに 1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 820 mg のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、無色アモルファスの標記化合物 1.17 g を得た。収率 95%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1.20(9H, s), 1.38(3H, t), 3.71~3.75(1H, m), 3.80(3H, s), 4.11~4.16(1H, m),  
4.33(2H, q), 4.44(1H, d), 4.91~4.95(1H, m), 5.11(1H, d), 6.27(1H, br);  
6.67~7.65(12H, m), 7.94(1H, brs)

#### 工程 4

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア 1.17 g をテトラヒドロフラン 20 ml とエタノール 20 ml の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 428 mg の水溶液 10 ml を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1N塩酸を加え弱酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 616 mg を得た。

融点 : 202~203°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 17(9H, s), 3.55~3.63(1H, m), 3.78(3H, s), 3.92~3.99(1H, m),  
 4.54~4.64(1H, m), 4.79(1H, d), 5.12(1H, d), 6.69~7.54(12H, m),  
 8.01~8.03(1H, m), 9.10(1H, brs), 12.81(1H, br)

### 実施例 9 1

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ベンジルオキシカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ベンジルオキシカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

参考例 7 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2.00 g と炭酸カリウム 1.10 g を塩化メチレン 30 ml と水 20 ml の混合溶媒に懸濁し、氷冷下、クロロギ酸ベンジル 1.35 g を塩化メチレン 10 ml に溶解した溶液を滴下し、同温で 2 時間攪拌し、室温とし一夜攪拌した。反応液を分液し、有機層を 10% シュウ酸水溶液、水、飽和重曹水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 2.61 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ )  $\delta$  :

1. 40(9H, s), 2.34(3H, s), 4.02(1H, br), 4.28(1H, br), 4.46~4.51(1H, m),  
 4.99~5.17(2H, br), 5.48(1H, d), 6.87(1H, s), 7.05~7.35(7H, br),  
 7.65(1H, brs)

#### 工程 2

1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニル

アミノ-5-ベンジルオキシカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ベンジルオキシカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2.3. 1 g をトルエン 320 ml に懸濁し、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン 13.9 g、1N水酸化ナトリウム水溶液 160 ml 及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド 400 mg を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応後分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製して、標記化合物 12.9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.39(9H, s), 2.34(3H, s), 2.46~2.52(3H, br), 3.98(1H, br), 4.29(1H, br),  
4.53~4.62(1H, m), 4.75(1H, d), 5.01~5.18(3H, br), 5.52(1H, d), 7.00(1H, s),  
7.12~7.43(10H, br), 7.65(1H, br)

### 工程 3

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ベンジルオキシカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ベンジルオキシカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 12.9 g を 4N塩酸-ジオキサン溶液 100 ml に懸濁し、50°C で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 9.78 g を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.57(2H, br), 2.34(3H, s), 2.49(3H, s), 3.68~3.78(2H, m), 4.19(1H, br),

4. 56(1H, d), 5. 13~5. 25(3H, br), 6. 99(1H, s), 7. 05(1H, d),  
7. 25~7. 41(9H, br), 7. 64(1H, d)

#### 工程 4

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンジルオキシカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造  
3 - アミノ安息香酸エチル 4. 29 g をテトラヒドロフラン 600 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 2. 54 g を加え、次いでトリエチルアミン 2. 19 ml を 3 分おきに 5 回に分けて加えた。この液にさらに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ベンジルオキシカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 9. 78 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液を滴下し、同温で 30 分間攪拌し、室温とし一夜攪拌した。反応液を水 3 l 中に注ぎ、1 N 塩酸を加えて酸性とした後塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 13. 3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 34(3H, t), 2. 35(3H, brs), 2. 39~2. 47(3H, br), 4. 01(1H, br), 4. 33(2H, q),  
4. 41(1H, br), 4. 81~4. 87(2H, br), 5. 00~5. 21(3H, br), 6. 18(1H, br),  
7. 01(1H, brs), 7. 11~7. 41(12H, m), 7. 53(1H, d), 7. 59~7. 66(2H, m),  
7. 87(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 649(MH<sup>+</sup>)

#### 工程 5

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンジルオキシカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造



1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンジルオキシカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア 435 mg をメタノール 20 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 141 mg を水 10 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 10 ml を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 150 ml に溶解しジエチルエーテル 100 ml で洗浄した後、1 N 塩酸を加え酸性とし塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残留物に n - ヘキサンを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 301 mg を得た。収率 72.5%。

融点：144~147°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

2.36(3H, s), 2.47~2.51(3H, br), 4.22~4.44(3H, br), 4.79~4.85(2H, m),

5.03~5.23(3H, m), 7.01(1H, s), 7.17~7.47(11H, m), 7.57~7.60(2H, m),

7.72(1H, s), 8.22(1H, s), 8.35(1H, dd), 10.60(1H, br)

MS(FAB)m/z : 621(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 92

3 - [3 - [1 - (チオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

### 工程 1

1 - (チオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 89 の工程 1 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1.0 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、アルゴン雰

真空下で60%水素化ナトリウム0.16gを加え、室温で30分間攪拌した。この液に3-ブロモアセチルチオフェン0.90gをテトラヒドロフラン5mlに溶解した液を加え、1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製して標記化合物0.94gを得た。収率71%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.03(9H, s), 1.40(9H, s), 2.36(3H, s), 3.91~3.96(1H, m), 4.20~4.29(1H, m),  
4.42(1H, d), 4.50~4.60(1H, m), 5.48(1H, brd), 5.59(1H, d),  
7.05~7.14(3H, m), 7.39~7.65(2H, m), 8.21~8.23(1H, m)

## 工程 2

1-(チオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(チオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン0.94gを4N塩酸-ジオキサソラン溶液10mlに溶解し、55~60°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を飽和重曹水で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、茶色固体の標記化合物0.69gを得た。収率100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.03(9H, s), 1.61(2H, brs), 2.36(3H, s), 3.71~3.78(2H, m),  
4.23~4.37(2H, m), 5.72(1H, d), 7.01~7.14(3H, m), 7.40~7.66(2H, m),  
8.22~8.24(1H, m)

## 工程 3

1 - [1 - (チオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 0.33 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し氷冷し、内温 5 °C でトリホスゲン 0.22 g を加え、次いでトリエチルアミン 0.76 g を 1.0 分かけて加え、室温とし 10 分間攪拌した。この液に 1 - (チオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 0.69 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え 1 時間攪拌した。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、淡褐色結晶の標記化合物 0.86 g を得た。収率 75 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.04(9H, s), 2.37(3H, s), 3.89~3.97(1H, m), 4.29~4.49(4H, m),  
4.80~4.87(1H, m), 5.62(1H, d), 6.10(1H, brd), 7.04~7.67(9H, m),  
7.89~7.91(1H, m), 8.20~8.22(1H, m)

#### 工程 4

3 - [3 - [1 - (チオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1 - [1 - (チオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア 0.85 g をテトラヒドロフラン 20 ml に懸濁し、水酸化リチウム 1 水和物

0. 29 gの水溶液10 mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 N塩酸を加え弱酸性とし、溶媒を減圧濃縮した。析出物を濾取し、濾取物を水、酢酸エチルで順次洗浄することにより、無色結晶の標記化合物0.65 gを得た。収率82%。

融点：215～216°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.96(9H, s), 2.37(3H, s), 3.62～3.69(1H, m), 4.22～4.30(1H, m),

4.47～4.54(1H, m), 4.80(1H, d), 5.58(1H, d), 6.64(1H, brd),

7.16～8.00(10H, m), 8.71～8.73(1H, m), 9.01(1H, brs), 12.84(1H, brs)

### 実施例 9 3

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2, 2 - ジメチルプタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 9 1 の工程 4 で得た 1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ベンジルオキシカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア 1.00 g をエタノール 20 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 200 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌し、さらに 50°C で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去することにより標記化合物 500 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ:

1.33(3H, t), 1.70(1H, br), 2.27(3H, s), 2.42(3H, s), 3.46(1H, t), 3.93(1H, dd),

4.31(2H, q), 4.90~4.99(1H, m), 5.03(1H, d), 5.20(1H, d), 6.45(1H, d),  
 6.84~6.96(3H, m), 7.18~7.26(3H, m), 7.37(1H, t), 7.43(1H, s),  
 7.54~7.67(3H, m), 7.91(1H, s)

## 工程 2

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2, 2 - ジメチル  
 ブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベン  
 ゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア  
 の製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 8 - メチル - 1, 3, 4,  
 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 -  
 エトキシカルボニルフェニル) ウレア 500 mg を 1, 2 - ジクロロエタン 10 ml  
 に懸濁し、2, 2 - ジメチルブタン酸クロリド 144 mg 及びピリジン 86  $\mu$ l を  
 加え 1 時間 30 分間加熱還流した。反応液に水 100 ml 及び酢酸エチル 100 ml  
 を加え分液し、有機層を 1 N 塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶  
 媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン  
 : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 248 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

0.88(3H, t), 0.93(3H, s), 0.97(3H, s), 1.29~1.37(1H, m), 1.34(3H, t),  
 1.61~1.70(1H, m), 2.39(3H, s), 2.51(3H, s), 3.94(1H, dd), 4.32(2H, q),  
 4.33~4.44(2H, m), 4.81~4.91(1H, m), 5.55(1H, d), 6.30(1H, d), 7.03(1H, s),  
 7.05~7.29(5H, m), 7.39~7.43(2H, m), 7.56~7.60(2H, m), 7.67(1H, t),  
 7.90(1H, t)

## 工程 3

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2, 2 - ジ  
 メチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1,  
 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2, 2 - ジメチル  
 ブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベ  
 ンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア  
 239 mg をメタノール 20 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 82 mg を水 10  
 ml に溶解した液及びテトラヒドロフラン 10 ml を加え、1 時間加熱還流した。反  
 応液を減圧濃縮し、残留物に 1 N 塩酸を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を  
 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣にジイソプロピルエ  
 ーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 130 mg を得た。

融点 : 153~155°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.78(3H, t), 0.82(3H, s), 0.88(3H, s), 1.20~1.28(1H, m), 1.50~1.60(1H, m),  
 2.39(3H, s), 2.46(3H, s), 3.69(1H, dd), 4.24(1H, t), 4.47~4.55(1H, m),  
 4.89(1H, d), 5.42(1H, d), 6.72(1H, d), 7.17(1H, s), 7.23(1H, d),  
 7.30~7.40(4H, m), 7.47~7.53(3H, m), 7.97~8.00(2H, m), 9.01(1H, s),  
 12.80(1H, br)

MS(FAB)m/z : 585(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 9 4

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (3 - クロロ  
 - 2, 2 - ジメチルプロピオニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒド  
 ロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造  
 工程 1

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (3 - クロロ - 2,  
 2 - ジメチルプロピオニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -  
 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニル  
 フェニル) ウレアの製造

実施例 9 3 の工程 1 で得た 1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ

— 8 —メチル— 1, 3, 4, 5—テトラヒドロ— 2H— 1, 5—ベンゾジアゼピン— 3—イル] — 3— (3—エトキシカルボニルフェニル) ウレア 500 mgを, 2—ジクロロエタン 10 mlに懸濁し、クロロピバロイルクロリド 166 mg及びピリジン 86  $\mu$ lを加え、2時間30分間加熱還流した。反応液を水、1N塩酸、飽和重曹水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n—ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 509 mgを得た。収率 81.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

0.96(3H, s), 1.16(3H, s), 1.35(3H, t), 2.39(3H, s), 2.52(3H, s), 3.42(1H, d),  
3.70(1H, d), 3.98(1H, dd), 4.33(2H, q), 4.39(1H, t), 4.50(1H, d),  
4.83~4.93(1H, m), 5.56(1H, d), 6.21(1H, d), 7.06(1H, s), 7.12~7.14(2H, m),  
7.21~7.30(4H, m), 7.43(1H, t), 7.54(1H, dd), 7.64(1H, dt), 7.74(1H, d),  
7.90(1H, t)

## 工程 2

3— [3— [1— (2—トルオイルメチル) — 2—オキソ— 5— (3—クロロ— 2, 2—ジメチルプロピオニル) — 8—メチル— 1, 3, 4, 5—テトラヒドロ— 2H— 1, 5—ベンゾジアゼピン— 3—イル] ウレイド] 安息香酸の製造  
1— [1— (2—トルオイルメチル) — 2—オキソ— 5— (3—クロロ— 2, 2—ジメチルプロピオニル) — 8—メチル— 1, 3, 4, 5—テトラヒドロ— 2H— 1, 5—ベンゾジアゼピン— 3—イル] — 3— (3—エトキシカルボニルフェニル) ウレア 491 mgをメタノール 24 mlに溶解し、水酸化リチウム 1水和物 15.9 mgを水 12 mlに溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 12 mlを加え、30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 320 mgを得た。

融点 : 224~226°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.86(3H, s), 1.06(3H, s), 2.40(3H, s), 2.45(3H, s), 3.52(1H, d),  
 3.70~3.75(2H, m), 4.24(1H, t), 4.49~4.59(1H, m), 4.92(1H, d), 5.41(1H, d),  
 6.73(1H, d), 7.21(1H, s), 7.27(1H, t), 7.33~7.42(4H, m), 7.47~7.53(3H, m),  
 7.96(1H, d), 8.01(1H, s), 9.02(1H, s), 12.84(1H, s)

MS(FAB)m/z : 605(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 95

3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

60%水素化ナトリウム 33 mg を乾燥した N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、氷冷下で参考例 5 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 200 mg を加え、室温とし 1 時間攪拌した。次いでブロモメチル - tert - ブチルケトン 147 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させ、析出物を濾取することにより、標記化合物 140 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.27(9H, s), 1.42(9H, s), 2.32(3H, s), 3.58(1H, dd), 4.17(1H, dd), 4.25(1H, d),  
 4.55~4.65(1H, m), 5.13(1H, d), 5.62(1H, d), 6.73~6.91(4H, m).



6.97~7.22(4H, m)

## 工程 2

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 100 mg のエタノール 5 ml 溶液に 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 5 ml を加え、50 °C で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 78 mg を得た。収率 100 %。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

1.29(9H, s), 1.66(2H, brs), 2.33(3H, s), 3.55(1H, dd), 3.75(1H, dd),  
3.94(1H, dd), 4.16(1H, d), 5.24(1H, d), 6.71~6.91(4H, m), 6.95~7.03(1H, m),  
7.09(1H, d), 7.14~7.24(2H, m)

## 工程 3

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 114 mg を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷下、トリホスゲン 68 mg を加え次いでトリエチルアミン 60 μl を 5 回に分けて加え、同温で 30 分間攪拌した。この液に 1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 227 mg の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え室温とし、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 50

mlを加え塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にジエチルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 280 mgを得た。収率 81.1%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 23(9H, s), 1. 35(3H, t), 2. 34(3H, s), 3. 76(1H, dd), 4. 13(1H, dd), 4. 33(2H, q),  
4. 48(1H, d), 4. 93(1H, ddd), 5. 07(1H, d), 6. 38(1H, d), 6. 72~6. 83(3H, m),  
6. 93~7. 28(8H, m), 7. 32~7. 39(1H, m), 7. 61(1H, dt), 7. 96(1H, t)

#### 工程 4

3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア 280 mg をメタノール 20 ml とテトラヒドロフラン 10 ml の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 106 mg を水 10 ml に溶解した水溶液を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸で pH 1 ~ 2 に調整し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 200 mg を得た。

融点 : 240 ~ 243°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 30(9H, s), 2. 35(3H, s), 3. 70(1H, dd), 4. 27(1H, d), 4. 38(1H, dd),  
4. 85(1H, ddd), 5. 21(1H, d), 6. 79(2H, d), 6. 86(1H, t), 6. 96(1H, brs),  
7. 05(1H, dd), 7. 12~7. 27(4H, m), 7. 38(1H, t), 7. 52(1H, d), 7. 61(1H, d),  
7. 72~7. 78(1H, m), 8. 30(1H, brs), 8. 40(1H, dd), 10. 70~10. 90(1H, br)

MS(FAB)m/z : 529(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 9 6

(+) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2 S ) - ( 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニルプロピオニル) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン雰囲気下で実施例 9 5 の工程 2 で得た 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 4. 7 5 g を無水 N, N - ジメチルホルムアミド 4 0 ml に溶解し、氷冷下、N - tert - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニン 3. 8 0 g、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1. 9 3 g、1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 2. 7 4 g 及びトリエチルアミン 3. 6 5 ml を加え同温で 5 分間攪拌し、室温とし 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) で精製して、標記化合物 8. 0 6 g を得た。収率 1 0. 0 %。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

- 1. 25 と 1. 26(9H, それぞれ s), 1. 41(9H, s), 2. 32 と 2. 34(3H, それぞれ s),
- 3. 00 ~ 3. 08(2H, m), 3. 16 と 3. 45(1H, それぞれ dd), 3. 96 ~ 4. 45(4H, m),
- 4. 77(1H, ddd), 4. 95 ~ 5. 04(1H, br), 5. 08(1H, d), 6. 70(2H, dt),
- 6. 80 ~ 6. 94(2H, m), 6. 97 ~ 7. 05(1H, m), 7. 06 ~ 7. 12(1H, m),

7.14~7.38(7H. m)

## 工程 2

(+) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2 S ) - ( 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン及び (-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2 S ) - ( 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2 S ) - ( 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 8.06 g を 4 N 塩酸 - ジオキササン 溶液 40 ml に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え中和した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (含水酢酸エチル) に付し、先に

留出する (+) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2 S ) - ( 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 3.01 g と後に留出する (-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2 S ) - ( 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 3.17 g を得た。

(+) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2 S ) - ( 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの物理化学的データ

$[\alpha]_D^{27}$  (C=1.007, CHC  $\ell_3$ ) : +31.5°

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1. 26(9H, s), 1.53(2H, brs), 2.34(3H, s), 2.77(1H, dd), 3.20(1H, dd),
- 3.47(1H, dd), 3.62(1H, dd), 4.07~4.18(1H, m), 4.28(1H, d), 4.85(1H, dt),
- 5.11(1H, d), 6.74(2H, dq), 6.85(1H, tt), 6.91(1H, q), 7.01(1H, dd), 7.11(1H, d),
- 7.15~7.38(7H, m), 8.13(1H, d)

(-) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3- [(2S) - (2-アミノ-3-フェニルプロピオニル) アミノ] - 5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの物理化学的データ

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.027, CHC  $\ell_3$ ) : -111.7°

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1. 27(9H, s), 1.53(2H, brs), 2.33(3H, s), 2.67(1H, dd), 3.21(1H, dd),
- 3.42(1H, dd), 3.58(1H, dd), 4.07~4.18(1H, m), 4.29(1H, d), 4.83(1H, dt),
- 5.11(1H, d), 6.73(2H, dq), 6.84(1H, tt), 6.91(1H, q), 7.01(1H, dd),
- 7.08~7.37(8H, m), 7.86(1H, d)

### 工程 3

(+) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3- [(2S) - [2-(N-フェニルチオウレイド) - 3-フェニルプロピオニル] アミノ] - 5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

(+) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3- [(2S) - (2-アミノ-3-フェニルプロピオニル) アミノ] - 5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2.94 gを無水塩化メチレン 30 mlに溶解し、イソチオシアン酸フェニル 1.55 gを加え、室温で2時間30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、標記化合物 3.50 g を得た。収率 94.3%。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.001, CHCl<sub>3</sub>) : +71.7°

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.28(9H, s), 2.33(3H, s), 3.17(2H, d), 3.52(1H, dd), 4.07~4.19(1H, m),  
4.20(1H, d), 4.75(1H, dt), 5.14(1H, d), 5.20(1H, q), 6.66~6.77(4H, m),  
6.84(1H, tt), 6.90(1H, q), 6.95~7.38(13H, m), 7.74(1H, s)

#### 工程 4

(+) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(+) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [(2S) - [2 - (N-フェニルチオウレイド) - 3 - フェニルプロピオニル] アミノ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 3.24 g をトリフルオロ酢酸 40 ml に溶解し、外温 50°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え中和した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製して、標記化合物 1.44 g を得た。

光学純度：99% ee（液体クロマトグラフィーにより測定）

$[\alpha]_D^{27}$  (C=1.04, CHCl<sub>3</sub>) : +22.1°

#### 工程 5

(+) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

イソフタル酸ベンジルエステル 1.15 g の無水ジオキサン 20 ml 溶液にジフェニルホスホリルアジド 1.38 g 及びトリエチルアミン 0.77 ml を加え、内温 60°C で 30 分間攪拌し、次いで内温 80°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、(+)-1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 1.1 g の無水ジオキサン 20 ml 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮しクロロホルムを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標記化合物 622 mg を得た。

$[\alpha]_D^{27}$  (C=1.028, CHCl<sub>3</sub>) : +47.2°

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1. 23(9H, s), 2. 34(3H, s), 3. 72(1H, dd), 4. 10(1H, dd), 4. 40(1H, d),
4. 95(1H, dt), 5. 15(1H, d), 5. 31(1H, d), 5. 32(1H, d), 6. 57(1H, d), 6. 75(2H, d),
6. 83(1H, t), 6. 93(1H, brs), 7. 01(1H, dd), 7. 06~7. 52(11H, m), 7. 60(1H, dt),
8. 02(1H, t)

#### 工程 6

(+)-3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

(+)-1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレア 840 mg にエタノール 20 ml 及び 10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

で精製し、得られた化合物に酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合溶媒を加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 360 mg を得た。

光学純度：99% ee (液体クロマトグラフィーにより測定)

$[\alpha]_D^{27}$  (C=1.005, MeOH) : +108.1°

#### 実施例 97

(-) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

(-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2S ) - [ 2 - ( N - フェニルチオウレイド ) - 3 - フェニルプロピオニル ] アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 96 の工程 3 において (+) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2S ) - ( 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2.94 g の代わりに実施例 96 の工程 2 において得られた (-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [ ( 2S ) - ( 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2.2 g を用いて同様の操作を行い、標記化合物 2.68 g を得た。収率 96.2%。

$[\alpha]_D^{26}$  (C=1.043, CHCl<sub>3</sub>) : -19.3°

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.24(9H, s), 2.30(3H, s), 2.94(1H, dd), 3.10(1H, dd), 3.43(1H, dd),  
3.91(1H, dd), 4.20(1H, d), 4.71(1H, dt), 5.06(1H, d), 5.12~5.22(1H, m),  
6.38(1H, d), 6.66(2H, dq), 6.75(1H, d), 6.85(2H, tt), 6.95~7.43(12H, m),



7.71(1H. s)

## 工程 2

(-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - [(2 S) - [2 - (N - フェニルチオウレイド) - 3 - フェニルプロピオニル] アミノ] - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 50 g をトリフルオロ酢酸 30 ml に溶解し、外温 50 °C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をメタノール 50 ml に溶解し、濃塩酸 20 ml を加え、さらに 1 時間加熱還流した。反応後この液を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え中和した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製して、標記化合物 1. 40 g を得た。

光学純度 : 99 % ee (液体クロマトグラフィーにより測定)

$[\alpha]_{D^{27}} (C=1.03, CHCl_3) : -21.4^\circ$

## 工程 3

(-) - 1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 96 の工程 5 において、(+) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに (-) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1,

3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{27}$  (C=1.035, CHCl<sub>3</sub>) : -48.0°

#### 工程 4

(-) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 96 の工程 6 において、(+)-1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに(-)-1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

光学純度 : 9.9 % ee (液体クロマトグラフィーにより測定)

$[\alpha]_D^{27}$  (C=1.04, MeOH) : -111.3°

#### 実施例 98

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-イソブチリル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - [ 1 - ( 2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-イソブチリル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - ( 3-エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 93 の工程 1 で得た 1 - [ 1 - ( 2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピ

ン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 500 mg を 1, 2-ジクロロエタン 10 ml に懸濁し、イソブチリルクロリド 114 mg 及びピリジン 86  $\mu$ l を室温に加え、2時間30分間加熱還流した。反応液を放冷後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 647 mg を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.05(3H, d), 1.18(3H, d), 1.35(3H, t), 2.38(3H, s), 2.45(3H, s), 2.54(1H, tt),  
3.86(1H, dd), 4.33(2H, q), 4.61(1H, t), 4.78(1H, d), 4.86~4.96(1H, m),  
5.31(1H, d), 6.36(1H, d), 7.06(1H, s), 7.11~7.31(5H, m), 7.38(1H, t),  
7.63~7.70(3H, m), 7.79(1H, br s), 7.91(1H, t)

## 工程 2

3 - [3 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-イソブチリル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-イソブチリル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 560 mg をメタノール 28 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 201 mg を水 14 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 14 ml を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し 1N 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 360 mg を得た。収率 67.4%。

融点 : 162~165°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

0.93(3H, d), 1.04(3H, d), 2.32~2.41(1H, m), 2.39(3H, s), 2.41(3H, s),

3. 60(1H, dd), 4. 43(1H, t), 4. 52~4. 62(1H, m), 5. 11(1H, d), 5. 36(1H, d),  
6. 75(1H, d), 7. 24~7. 42(6H, m), 7. 46~7. 53(3H, m), 7. 96(1H, d), 8. 01(1H, t),  
9. 06(1H, s), 12. 82(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 579(M<sup>+</sup>+Na)

#### 実施例 9 9

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 2 - プロピルペンタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 2 - プロピルペンタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレアの製造

実施例 9 3 の工程 1 で得た 1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレア 5 0 0 mg を 1, 2 - ジクロロエタン 1 0 ml に懸濁し、2 - n - プロピルペンタン酸クロリド 1 7 4 mg 及びピリジン 8 7 μ l を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、1 N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) で精製して、標記化合物 6 2 5 mg を得た。収率 1 0 0 %。

<sup>1</sup>H-NMR ( CDC l<sub>3</sub> ) δ :

0. 69(3H, t), 0. 89(3H, t), 0. 92~1. 68(8H, m), 1. 35(3H, t), 2. 25~2. 38(1H, m),  
2. 38(3H, s), 2. 54(3H, s), 3. 88(1H, dd), 4. 32(2H, q), 4. 33(1H, d), 4. 64(1H, t),  
4. 90~5. 00(1H, m), 5. 60(1H, d), 6. 37(1H, br), 7. 00(1H, s), 7. 13~7. 30(5H, m),  
7. 42(1H, t), 7. 58~7. 69(4H, m), 7. 95(1H, s)

## 工程 2

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - プロピルペンタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - プロピルペンタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア  
540 mg をメタノール 28 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 177 mg を水 14 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 14 ml を加え、45 分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に 1N 塩酸を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 408 mg を得た。収率 79.3%。

融点 : 232~234°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.70(3H, t), 0.82(3H, t), 0.92~1.60(8H, m), 2.14~2.19(1H, m), 2.39(3H, s),  
2.46(3H, s), 3.60~3.67(1H, m), 4.43(1H, t), 4.56~4.66(1H, m), 4.88(1H, d),  
5.35(1H, d), 6.73(1H, d), 7.16(1H, s), 7.25~7.41(5H, m), 7.47~7.54(3H, m),  
7.92(1H, d), 8.01(1H, t), 9.04(1H, s), 12.84(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 613(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 100

2 - フルオロ - 5 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニル

アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例89の工程1で得た2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン4.00gをトルエン56mlに懸濁し、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン2.72g、1N水酸化ナトリウム水溶液2.8ml及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド40mgを加え、室温で一夜攪拌した。反応液に1N塩酸を加え弱酸性とし塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物4.54gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

- 1.03(9H, s), 1.40(9H, s), 2.37(3H, s), 2.57(3H, s), 3.93(1H, dd), 4.26(1H, t),  
4.45(1H, d), 4.53~4.59(1H, m), 5.49(1H, d), 5.51(1H, d), 7.04~7.15(3H, m),  
7.28~7.34(2H, m), 7.42~7.48(1H, m), 7.75~7.78(1H, m)

## 工程2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.00gを4N塩酸-ジオキサン溶液10mlに懸濁し、50°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶解しジエチルエーテルで洗浄した後、飽和重曹水を加えアルカリ性とし塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標記化合物538mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1. 02(9H, s), 1. 66(2H, br), 2. 38(3H, s), 2. 59(3H, s), 3. 66~3. 78(2H, m),  
 4. 19~4. 28(1H, m), 4. 36(1H, d), 5. 65(1H, d), 7. 01(1H, s), 7. 07~7. 12(2H, m),  
 7. 29~7. 49(3H, m), 7. 81(1H, m)

### 工程 3

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メトキシカルボニル - 4 - フルオロフェニル) ウレアの製造  
 5 - アミノ - 2 - フルオロ安息香酸メチル 241 mg をテトラヒドロフラン 43 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 142 mg を加え、次いでトリエチルアミン 123  $\mu\text{l}$  を 3 分おきに 5 回加え、さらに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 528 mg のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、室温とし 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 50 ml を加え塩化メチレン 50 ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 543 mg を得た。収率 69.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1. 05(9H, s), 2. 39(3H, s), 2. 47(3H, s), 3. 84(3H, s), 3. 84~3. 39(1H, m),  
 4. 39(1H, t), 4. 45(1H, d), 4. 84~4. 92(1H, m), 5. 55(1H, d), 6. 57(1H, d),  
 6. 91(1H, dd), 7. 02(1H, s), 7. 11~7. 29(4H, m), 7. 38~7. 45(3H, m),  
 7. 68(1H, d), 7. 86(1H, dd)

### 工程 4

2 - フルオロ - 5 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベ

ンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-メトキシカルボニル-4-フルオロフェニル) ウレア 510 mg をメタノール 24 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 178 mg を水 12 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 12 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 320 mg を得た。

融点 : 225~228°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.07(9H, s), 2.39(3H, s), 2.55(3H, s), 4.10(1H, dd), 4.40(1H, t), 4.57(1H, d),  
4.75~4.81(1H, m), 5.50(1H, d), 7.04~7.35(7H, m), 7.48(1H, t), 7.56(1H, dd),  
7.71(1H, d), 8.05(1H, s), 8.31~8.34(1H, m), 11.00(1H, br)

MS(FAB)m/z : 589(MH<sup>+</sup>)

実施例 101

3 - [3 - [1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

工程 1

1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 9 で得た 2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾ



ジアゼピン 291 mg、プロモメチル-tert-ブチルケトン 171 mg、トルエン 5 ml、1 N水酸化ナトリウム水溶液 5 ml及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド 28 mgを混合し、20時間攪拌した。反応液を有機層と水層とに分液し、水層に酢酸エチルを加え抽出し、酢酸エチル層を先の有機層に加えた。この合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製して、無色アモルファスの標記化合物 205 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 28(9H, s), 3. 43~3. 51(1H, m), 4. 11(1H, d), 4. 39~4. 45(1H, m),  
4. 68~4. 72(1H, m), 5. 07(2H, s), 5. 33(1H, d), 5. 88(1H, brd),  
6. 87~7. 34(13H, m)

## 工程 2

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 205 mgをメタノール 10 mlに溶解し、10%パラジウム炭素 30 mgを加え、水素雰囲気下、40°Cで40分間攪拌した。パラジウム炭素を濾去し、濾液を減圧留去することにより、無色アモルファスの標記化合物 150 mgを得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 19(9H, s), 3. 48(2H, s), 4. 01~4. 09(1H, m), 4. 26(1H, d), 4. 30~4. 39(1H, m),  
4. 61~4. 65(1H, m), 5. 20(1H, d), 6. 84~7. 23(8H, m)

## 工程 3

1 - [1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 69 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷水で冷却した。この溶液に内温 5°C でトリホスゲン 45 mg を加え、次いでトリエチルアミン 162 mg を 10 分かけて加えた後、室温とし 10 分間攪拌した。この液に 1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 150 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、無色結晶の標記化合物 190 mg を得た。収率 83%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.27(9H, s), 1.37(3H, t), 3.50~3.57(1H, m), 4.20(1H, d), 4.35(2H, q),

4.39~4.49(1H, m), 4.90~4.94(1H, m), 5.31(1H, d), 6.05(1H, brd),

6.64(1H, brs), 6.87~7.93(12H, m)

#### 工程 4

3 - [3 - [1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 190 mg をテトラヒドロフラン 10 ml とエタノール 10 ml の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 210 mg の水溶液 10 ml を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧

濃縮した後、1 N塩酸を加え弱酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して、標記化合物140 mgを得た。収率78%。

融点：226～227°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

1.31(9H, s), 1.56(3H, brs), 3.49～3.62(1H, m), 4.14(1H, d), 4.57～4.63(1H, m),  
4.87～4.91(1H, m), 5.41(1H, d), 6.79～7.74(10H, m), 8.29～8.41(2H, m)

### 実施例102

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2-エチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程1

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2-エチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例93の工程1で得た1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア500 mgを1,2-ジクロロエタン10 mlに懸濁し、2-エチル-n-ブタン酸クロリド144 mg及びピリジン87 μlを加え、2時間加熱還流した。反応液に水100 ml及び酢酸エチル100 mlを加え分液し、有機層を1 N塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、標記化合物666 mgを得た。収率100%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

0.71(3H, t), 0.93(3H, t), 1.29~1.38(1H, m), 1.35(3H, t), 1.41~1.57(2H, m),  
 1.63~1.76(1H, m), 2.10~2.20(1H, m), 2.39(3H, s), 2.52(3H, s), 3.90(1H, dd),  
 4.31(1H, d), 4.33(2H, q), 4.66(1H, t), 4.89~4.96(1H, m), 5.55(1H, d),  
 6.34(1H, d), 7.03(1H, s), 7.15~7.30(5H, m), 7.40(1H, t), 7.58~7.68(4H, m),  
 7.91(1H, t)

## 工程 2

3 - [3 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (2-エチル  
 ブタノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベン  
 ゴジアゼピン - 3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (2-エチルブタノ  
 イル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジ  
 アゼピン - 3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 510  
 mgをメタノール 24 mlに溶解し、水酸化リチウム 1水和物 175 mgを水 12 mlに  
 溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 12 mlを加え、1時間加熱還流した。反  
 応液を減圧濃縮し、残留物に1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無  
 水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣にイソプロピルエー  
 テルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 339 mgを得た。

融点 : 244~246°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.64(3H, t), 0.82(3H, t), 1.23~1.42(3H, m), 1.56~1.67(1H, m),  
 1.95~2.03(1H, m), 2.40(3H, s), 2.46(3H, s), 3.65(1H, dd), 4.44(1H, t),  
 4.56~4.66(1H, m), 4.91(1H, d), 5.33(1H, d), 6.74(1H, d), 7.15(1H, s),  
 7.25~7.40(5H, m), 7.47~7.53(3H, m), 7.92(1H, d), 8.01(1H, t), 9.02(1H, s),  
 12.82(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 585(MH<sup>+</sup>)

実施例 103

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2-メチルペンタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

### 工程1

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2-メチルペンタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例93の工程1で得た1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア500mgを、1,2-ジクロロエタン10mlに懸濁し、2-メチル-n-ペンタン酸クロリド144mg及びピリジン87 $\mu$ lを加え、3時間加熱還流した。反応液に水100ml及び酢酸エチル100mlを加え分液し、有機層を1N塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標記化合物569mgを得た。収率95.7%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.70と0.87(3H,それぞれt), 0.97と1.16(3H,それぞれd), 1.16~1.80(4H, m),

1.35(3H, t), 2.29~2.45(1H, m), 2.38(3H, s), 2.48~2.53(3H, s),

3.81~3.90(1H, m), 4.33(2H, q), 4.41~4.70(2H, m), 4.87~4.97(1H, m),

5.48(1H, t), 6.30(1H, d), 7.04(1H, s), 7.15~7.31(5H, m), 7.36~7.41(1H, m),

7.55(1H, s), 7.63~7.69(3H, m), 7.92(1H, s)

### 工程2

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2-メチルペンタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-

ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2-メチルペンタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア 560 mgをメタノール 26 mlに溶解し、水酸化リチウム1水和物 192 mgを水 13 mlに溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 13 mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 3.19 mgを得た。

融点：227~229°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.69と0.81(3H,それぞれt), 0.87と1.02(3H,それぞれd), 0.81~1.63(4H, m),  
2.18~2.29(1H, m), 2.39(3H, s), 2.43と2.45(3H, s), 3.58~3.66(1H, m),  
4.35~4.62(2H, m), 4.99(1H, dd), 5.36(1H, dd), 6.73(1H, d), 7.20~7.41(6H, m),  
7.47~7.53(3H, m), 7.95(1H, t), 8.01(1H, t), 9.03(1H, s), 12.83(1H, brs)

MS(FAB)m/z: 585(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 104

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2-テノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2-テノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 93の工程1で得た1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピ

ン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 500 mg を 1, 2-ジクロロエタン 10 ml に懸濁し、2-チエニルカルボン酸クロリド 157 mg 及びピリジン 87  $\mu$ l を加え、2時間加熱還流した。反応液に水 100 ml 及び酢酸エチル 100 ml を加え分液し、有機層を 1 N 塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 553 mg を得た。収率 91.3%。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1. 34(3H, t), 2. 39(3H, s), 2. 42(3H, s), 4. 12(1H, dd), 4. 32(2H, q), 4. 65(1H, t),  
 4. 78(1H, d), 5. 00~5. 10(1H, m), 5. 39(1H, d), 6. 41(1H, d), 6. 83(1H, dd),  
 7. 02~7. 09(3H, m), 7. 13(1H, s), 7. 20~7. 41(6H, m), 7. 52(1H, ddd),  
 7. 63(1H, dt), 7. 71(1H, d), 7. 91(1H, t)

## 工程 2

3 - [3 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5 - (2-テノイル) - 8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5 - (2-テノイル) - 8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 495 mg をメタノール 24 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 166 mg を水 12 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 12 ml を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 289 mg を得た。

融点 : 219~222°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2. 35(3H, s), 2. 39(3H, s), 3. 89(1H, dd), 4. 36(1H, t), 4. 63~4. 73(1H, m),

5. 15(1H, d), 5. 40(1H, d), 6. 73(1H, brs), 6. 81~6. 89(2H, m),

7. 10~7. 19(2H, m), 7. 31~7. 37(4H, m), 7. 45~7. 55(3H, m), 7. 65(1H, dd),

7. 94(1H, d), 8. 03(1H, s), 9. 06(1H, s), 12. 84(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 597(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 105

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - ピリジルカルボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2 - ピリジルカルボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

参考例 7 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 00 g を 1, 2 - ジクロロエタン 40 ml に溶解し、ピコリン酸クロリド塩酸塩 1. 41 g 及びピリジン 1. 28 ml を加え、1 時間 30 分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル 150 ml に溶解した後、水、飽和重曹水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 1. 75 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ :

1. 43(9H, s), 2. 25(3H, s), 4. 15(1H, dd), 4. 50(1H, t), 4. 64~4. 71(1H, m),

5. 59(1H, d), 6. 61~6. 69(2H, m), 6. 89(1H, s), 7. 12(1H, dd), 7. 38(1H, d),

7. 56(1H, dt), 8. 26~8. 28(2H, m)

#### 工程 2

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2 - ピリジルカルボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テト



## ラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-ピリジルカルボニル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.74 g をトルエン 24 ml に懸濁し、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン 1.12 g、1N水酸化ナトリウム水溶液 12 ml 及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド 20 mg を加え、室温で1日攪拌した。反応液に1N塩酸を加え弱酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=9：1)で精製して、標記化合物 1.25 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.42(9H, s), 2.25(3H, s), 2.60(3H, s), 4.12(1H, dd), 4.44(1H, t), 4.62(1H, d),  
4.71~4.78(1H, m), 5.60~5.67(2H, m), 6.63(1H, d), 6.74(1H, d), 7.05(1H, s),  
7.09~7.14(1H, m), 7.29~7.34(2H, m), 7.45(1H, t), 7.61~7.63(2H, m),  
7.82(1H, d), 8.20(1H, d)

## 工程 3

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(2-ピリジルカルボニル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-ピリジルカルボニル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.00 g を4N塩酸-ジオキサン溶液 10 ml に懸濁し、50°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後飽和重曹水を加えアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 886 mg を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 69(2H, brs), 2. 26(3H, s), 2. 61(3H, s), 3. 91(2H, q), 4. 46(1H, t), 4. 53(1H, d),  
 5. 76(1H, d), 6. 64(1H, d), 6. 73(1H, d), 7. 02(1H, s), 7. 12(1H, dd),  
 7. 30~7. 35(2H, m), 7. 46(1H, t), 7. 60~7. 65(2H, m), 7. 85(1H, d), 8. 19(1H, d)

#### 工程 4

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - ピリジルカルボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3 - アミノ安息香酸エチル 310 mg をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 187 mg を加え、次いでトリエチルアミン 161  $\mu\text{l}$  を3分おきに5回加え、さらに1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (2 - ピリジルカルボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 730 mg のテトラヒドロフラン溶液 23 ml を加え、室温とし2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 50 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、標記化合物 483 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 35(3H, t), 2. 27(3H, s), 2. 54(3H, s), 4. 08~4. 17(1H, m), 4. 33(2H, q),  
 4. 61(1H, t), 4. 71(1H, d), 5. 03~5. 13(1H, m), 5. 62(1H, d), 6. 45(1H, d),  
 6. 69(1H, d), 6. 76(1H, d), 7. 04(1H, s), 7. 10~7. 15(1H, m), 7. 20~7. 33(5H, m),  
 7. 42(1H, t), 7. 53~7. 56(1H, m), 7. 61~7. 64(2H, m), 7. 80(1H, d), 7. 91(1H, s),  
 8. 22(1H, d)

#### 工程 5

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - ピリジ  
ルカルボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 -  
ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - ピリジルカル  
ボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾ  
ジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア  
466 mg をメタノール 22 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 158 mg を水  
11 mg に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 11 ml を加え、1 時間加熱還流  
した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水 50 ml に溶解し、ジエチルエーテルで洗  
浄した後 1 N 塩酸を加え酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩  
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣に  
イソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 203 mg を  
得た。

融点 : 163 ~ 166°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

2.28(3H, s), 2.59(3H, s), 4.28(1H, dd), 4.60(1H, t), 4.70(1H, d),

4.98 ~ 5.07(1H, m), 5.68(1H, d), 6.70(1H, d), 6.81(1H, d), 7.06(1H, s),

7.11 ~ 7.16(1H, m), 7.33 ~ 7.39(3H, m), 7.46 ~ 7.51(2H, m),

7.57 ~ 7.81(5H, m), 8.18(1H, d), 8.27(1H, s), 8.36(1H, d), 12.82(1H, br)

MS(FAB)m/z : 592(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 106

2 - メチル - 5 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロ  
イル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジア  
ゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メ

チル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-  
イル]-3-(3-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアの製造

5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル 223mgをテトラヒドロフラン 30ml  
に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 13.5mgを加え、次いでトリエチルアミン  
116μlを3分おきに5回加え、同温で10分間攪拌した。さらに実施例  
100の工程2で得た1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロ  
イル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
500mgのテトラヒドロフラン溶液 20mlを滴下し、同温で  
30分間攪拌し、室温とし3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水  
50mlを加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製して、標記化合物  
271mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

1. 04(9H, s), 2. 39(3H, s), 2. 50(3H, s), 2. 52(3H, s), 3. 83(3H, s), 3. 96(1H, dd),  
4. 34(1H, t), 4. 43(1H, d), 4. 79~4. 89(1H, m), 5. 50(1H, d), 6. 01(1H, d),  
6. 89(1H, brs), 7. 03(1H, s), 7. 03~7. 35(6H, m), 7. 43(1H, t), 7. 69(1H, d),  
7. 88(1H, d)

## 工程 2

2-メチル-5-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロ  
イル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジア  
ゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メ  
チル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-  
イル]-3-(3-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレア 259mg  
をメタノール 14mlに溶解し、水酸化リチウム1水和物 91mgを水 7mlに溶解し

た水溶液及びテトラヒドロフラン 7 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルと n-ヘキサンの混合溶媒を加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 180 mg を得た。収率 73.4%。

融点：174~177°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

1.08(9H, s), 2.40(3H, s), 2.50(3H, s), 2.53(3H, s), 4.11(1H, dd), 4.41(1H, t),  
4.54(1H, d), 4.78~4.84(1H, m), 5.47(1H, d), 7.07(1H, s), 7.14~7.35(6H, m),  
7.46(1H, t), 7.67~7.74(2H, m), 8.01(1H, s), 8.17(1H, dd), 10.80(1H, br)

MS(FAB)m/z : 585(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 107

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(3-メチル-2-ブテニル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-メチル-2-ブテニル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 7 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 2.00 g をメタノール 20 ml に懸濁し、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン 1.18 g 及び炭酸カリウム 997 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 100 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 1.85 g を得た。収率 71.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 40(9H, s), 1. 68(3H, s), 1. 71(3H, s), 2. 28(3H, s), 3. 29~3. 44(2H, m),  
3. 61~3. 63(2H, m), 4. 38~4. 47(1H, m), 5. 15(1H, br), 5. 48(1H, d), 6. 78(1H, s),  
6. 91(1H, d), 6. 97(1H, d), 7. 29(1H, brs)

MS(EI)m/z : 359(M<sup>+</sup>)

## 工程 2

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニル  
アミノ - 5 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テ  
トラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3 - メチル - 2 -  
ブテニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベン  
ゾジアゼピン 965 mg をトルエン 14 ml に懸濁し、2 - プロモ - 2' - メチルア  
セトフェノン 686 mg、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 7 ml 及びテトラ n - ブチル  
アンモニウムブロミド 20 mg を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を  
加え弱酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、標記化  
合物 782 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 39(9H, s), 1. 67(3H, s), 1. 70(3H, s), 2. 27(3H, s), 2. 48(3H, s),  
3. 20~3. 36(2H, m), 3. 49~3. 52(2H, m), 4. 46~4. 50(1H, m), 4. 67(1H, d),  
5. 05(1H, br), 5. 34(1H, d), 5. 54(1H, d), 6. 86~6. 92(2H, m), 6. 98(1H, d),  
7. 23~7. 27(2H, m), 7. 40(1H, t), 7. 68~7. 71(1H, m)

MS(EI)m/z : 491(M<sup>+</sup>)

## 工程 3

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (3 - メチル

－2－ブテニル）－8－メチル－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－1, 5－ベンゾジアゼピンの製造

1－（2－トルオイルメチル）－2－オキソ－3－tert－ブトキシカルボニルアミノ－5－（3－メチル－2－ブテニル）－8－メチル－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－1, 5－ベンゾジアゼピン 780 mg を 4 N 塩酸－ジオキサソラン溶液 10 ml に懸濁し、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後飽和重曹水を加えアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 493 mg を得た。収率 79.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 68(3H, s), 1.70(3H, s), 1.70(2H, br), 2.28(3H, s), 2.51(3H, s),  
 3.12~3.25(2H, m), 3.48~3.55(2H, m), 3.62(1H, dd), 4.57(1H, d), 5.07(1H, m),  
 5.49(1H, d), 6.89~6.92(2H, m), 6.99(1H, d), 7.26~7.30(2H, m),  
 7.38~7.44(1H, m), 7.72~7.75(1H, m)

#### 工程 4

1－[1－（2－トルオイルメチル）－2－オキソ－5－（3－メチル－2－ブテニル）－8－メチル－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－1, 5－ベンゾジアゼピン－3－イル]－3－（3－エトキシカルボニルフェニル）ウレアの製造

3－アミノ安息香酸エチル 221 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 134 mg を加え、次いでトリエチルアミン 115  $\mu\text{l}$  を3分おきに5回加え、さらに1－（2－トルオイルメチル）－2－オキソ－3－アミノ－5－（3－メチル－2－ブテニル）－8－メチル－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－1, 5－ベンゾジアゼピン 477 mg のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下し、同温で30分間攪拌し、室温とし一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 50 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝10：1）で精製して、標記化合物 316 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 34(3H, t), 1. 66(3H, s), 1. 68(3H, s), 2. 28(3H, s), 2. 44(3H, s),  
 3. 30~3. 45(2H, m), 3. 53(2H, d), 4. 31(2H, q), 4. 75(1H, d), 4. 74~4. 84(1H, m),  
 5. 07(1H, m), 5. 39(1H, d), 6. 28(1H, d), 6. 91~6. 94(2H, m), 7. 02(1H, d),  
 7. 14(1H, s), 7. 18~7. 26(3H, m), 7. 37(1H, t), 7. 52(1H, d), 7. 61~7. 66(2H, m),  
 7. 92(1H, t)

#### 工程 5

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 3 - メチル - 2 - ブテニル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 3 - メチル - 2 - ブテニル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレア  
 310 mg をメタノール 16 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 112 mg を水 8 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 8 ml を加え、50 分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水 150 ml に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後 1 N 塩酸を加え酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピル エーテルと n - ヘキサンの混合溶媒を加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 230 mg を得た。収率 78.3 %。

融点 : 129~131°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 68(3H, s), 1. 71(3H, s), 2. 29(3H, s), 2. 50(3H, s), 3. 36(1H, t).



3. 55~3. 60(3H, m), 4. 69~4. 76(2H, m), 5. 11(1H, brs), 5. 40(1H, d),  
6. 93~6. 97(2H, m), 7. 05(1H, d), 7. 26~7. 46(5H, m), 7. 57(1H, d), 7. 66(1H, d),  
7. 73(1H, s), 8. 22(1H, s), 8. 38(1H, d), 10. 96(1H, br)

MS(FAB)m/z : 555(MH)<sup>+</sup>

#### 実施例 108

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-イソバレリル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-イソバレリル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 93 の工程 1 で得た 1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア 400 mg を 1, 2-ジクロロエタン 10 ml に懸濁し、イソ吉草酸クロリド 104  $\mu$ l 及びピリジジン 70  $\mu$ l を加え、1 時間 30 分間加熱還流した。反応液に水及び塩化メチレンを加え分液し、有機層を 1 N 塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 296 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0. 80~0. 94(7H, m), 1. 35(3H, t), 2. 32~2. 42(2H, m), 2. 39(3H, s), 2. 44(3H, s),  
4. 32(2H, q), 4. 73(1H, t), 4. 88~4. 94(2H, m), 5. 20(1H, d), 6. 39(1H, d),  
7. 00(1H, s), 7. 10~7. 30(5H, m), 7. 39(1H, t), 7. 63~7. 68(4H, m),  
7. 77(1H, brs), 7. 87(1H, s)

## 工程 2

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - イソバレリル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - イソバレリル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア 296 mg をメタノール 14 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 62 mg を水 7 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 7 ml を加え、45 分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に 1 N 塩酸を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣にイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 160 mg を得た。

融点 : 202 ~ 205°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.79(3H, d), 0.84(3H, d), 1.86~2.09(3H, m), 2.39(3H, s), 2.50(3H, s),  
3.58~3.60(1H, m), 4.46~4.56(2H, m), 5.18(1H, d), 5.26(1H, d), 6.74(1H, d),  
7.16~7.39(6H, m), 7.47~7.53(3H, m), 7.94(1H, d), 8.01(1H, t), 9.00(1H, s),  
12.80(1H, brs)

## 実施例 109

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

参考例7で得た2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン2.00gを1,2-ジクロロエタン40mlに懸濁し、3,3-ジメチルブタン酸クロリド1.07g及びピリジン627mgを加え、2時間加熱還流した。反応液に水100mlを加え分液し、有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物2.53gを得た。収率90.1%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.89(9H, s), 1.41(9H, s), 1.93(2H, s), 2.39(3H, s), 3.80~3.81(1H, m),  
4.53~4.56(2H, m), 5.40(1H, br), 6.94(1H, s), 7.07~7.09(2H, brs),  
7.60(1H, brs)

## 工程2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン2.52gをトルエン36mlに懸濁し、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン1.65g、1N水酸化ナトリウム水溶液18ml、テトラn-ブチルアンモニウムブロミド40mgを順次加え、室温で1時間30分間攪拌した。反応液に塩化メチレン100mlを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=30:1)で精製して、標記化合物1.47gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.95(9H, s), 1.40(9H, s), 2.01(1H, d), 2.10(1H, d), 2.37(3H, s), 2.53(3H, s),

3.82(1H, dd), 4.44~4.57(2H, m), 4.69(1H, d), 5.28(1H, d), 5.48(1H, d),  
7.04~7.12(2H, m), 7.26~7.33(3H, m), 7.44(1H, t), 7.73(1H, d)

### 工程 3

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 1.00 g を 4N 塩酸-ジオキサン溶液 10 ml に懸濁し、50°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 741 mg を得た。収率 91.6%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

0.94(9H, s), 1.60(2H, br), 1.98(1H, d), 2.06(1H, d), 2.38(3H, s), 2.56(3H, s),  
3.63~3.70(2H, m), 4.40~4.54(1H, m), 4.51(1H, d), 5.46(1H, d), 7.01(1H, s),  
7.05~7.12(2H, m), 7.25~7.34(2H, m), 7.45(1H, t), 7.76(1H, d)

### 工程 4

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 236 mg をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 140 mg を加え、次いでトリエチルアミン 120 μl を 3 分おきに 5 回加え、さらに 1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テト

ラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン536mgのテトラヒドロフラン10 ml溶液を加え、同温で30分間攪拌し、室温とし2時間攪拌した。反応液を水400 ml中に注ぎ、塩化メチレン50 mlで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標記化合物479mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.97(9H, s), 1.35(3H, t), 2.05(1H, d), 2.17(1H, d), 2.38(3H, s), 2.48(3H, s),  
3.85(1H, dd), 4.32(2H, q), 4.63(1H, t), 4.71(1H, d), 4.84~4.91(1H, m),  
5.32(1H, d), 6.31(1H, d), 7.04(1H, s), 7.13(2H, s), 7.21~7.28(3H, m),  
7.37~7.43(2H, m), 7.58~7.71(3H, m), 7.89(1H, t)

#### 工程5

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア442mgをメタノール20 mlに溶解し、水酸化リチウム1水和物151mgを水10 mlに溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン10 mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に1N塩酸を加え塩化メチレンで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、無色粉末の標記化合物324mgを得た。収率77.1%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.98(9H, s), 2.04(1H, d), 2.10(1H, d), 2.39(3H, s), 2.51(3H, s), 3.92(1H, dd),  
4.65~4.80(3H, m), 5.29(1H, d), 7.05(1H, s), 7.16(2H, s), 7.26~7.36(4H, m),

7.47(1H, t), 7.57(1H, d), 7.70~7.72(2H, m), 8.21(1H, brs), 8.32(1H, d),  
10.00(1H, br)

MS(FAB)m/z : 607(M+Na)<sup>+</sup>

#### 実施例 110

2-クロロ-5-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メトキシカルボニル-4-クロロフェニル)ウレアの製造

5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル 223 mg をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 135 mg を加え、次いでトリエチルアミン 116  $\mu$ l を 3 分おきに 5 回加え、同温で 10 分間攪拌した。この液に実施例 100 の工程 2 で得た 1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 500 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を氷冷下で滴下し、同温で 30 分間攪拌し、室温とし 2 時間攪拌した。反応液を水 400 ml 中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 N 塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 756 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) $\delta$  :

1.05(9H, s), 2.40(3H, s), 2.54(3H, s), 3.84(3H, s), 3.84~3.90(1H, m),  
4.34~4.45(2H, m), 4.84~4.94(1H, m), 5.56(1H, d), 6.65(1H, d), 7.01(1H, s),  
7.12~7.31(6H, m), 7.43(1H, t), 7.49(1H, s), 7.67(1H, d), 7.90(1H, d)

#### 工程 2

2-クロロ-5-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メトキシカルボニル-4-クロロフェニル)ウレア 691 mg をメタノール 30 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 234 mg を水 15 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 15 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 437 mg を得た。

融点：178~180°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

1.07(9H, s), 2.39(3H, s), 2.53(3H, s), 4.03~4.10(1H, m), 4.41(1H, t),  
4.55(1H, d), 4.78~4.85(1H, m), 5.51(1H, d), 7.06(1H, s), 7.14~7.35(6H, m),  
7.46(1H, t), 7.62(1H, d), 7.70~7.73(1H, m), 7.96(1H, s), 8.14(1H, dd),  
11.00(1H, br)

MS(FAB)m/z : 605(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 111

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-アセチル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アセチル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造  
参考例 7 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチ

ル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2.00 gを1, 2-ジクロロエタン 40 mlに懸濁し、アセチルクロリド 0.56 ml及びピリジン 0.64 mlを加え、2時間加熱還流した。反応液に水 100 mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 1.33 gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.41(9H, s), 1.79(3H, s), 2.39(3H, s), 3.80~3.85(1H, m), 4.52~4.64(2H, m),  
5.45(1H, d), 6.97(1H, s), 7.14(1H, d), 7.22(1H, d), 7.81(1H, s)

## 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アセチル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アセチル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.30 gをトルエン 18 mlに懸濁し、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン 1.00 g、1N水酸化ナトリウム水溶液 9 ml、テトラn-ブチルアンモニウムブロミド 20 mgを順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え弱酸性とし塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 1.45 gを得た。収率 79.7%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.40(9H, s), 1.89(3H, s), 2.38(3H, s), 2.47(3H, s), 3.70~3.80(1H, m),  
4.51~4.60(2H, m), 5.00(1H, d), 5.20(1H, d), 5.47(1H, brs), 7.06(1H, s),  
7.12(2H, s), 7.26~7.32(2H, m), 7.43(1H, t), 7.73(1H, d)

## 工程 3



1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-アセチル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アセチル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 1.00 g を 4 N 塩酸-ジオキササン溶液 10 ml に懸濁し、50 °C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後飽和重曹水を加えアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 820 mg を得た。収率 100 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.61(2H, brs), 1.85(3H, s), 2.39(3H, s), 2.50(3H, s), 3.60~3.76(2H, m),  
4.54(1H, t), 4.97(1H, d), 5.21(1H, d), 7.04(1H, s), 7.09(2H, s), 7.30(2H, t),  
7.44(1H, t), 7.76(1H, d)

#### 工程 4

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-アセチル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 386 mg をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 233 mg を加え、次いでトリエチルアミン 201  $\mu\text{l}$  を 3 分おきに 5 回加え、さらに 1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-アセチル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 777 mg のテトラヒドロフラン 18 ml 溶液を加え、室温とし 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 50 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和重曹水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 670 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 34(3H, t), 2. 00(3H, s), 2. 33(3H, s), 2. 40(3H, s), 3. 83(1H, dd), 4. 32(2H, q),  
4. 73~4. 98(3H, m), 5. 40(1H, d), 6. 52(1H, d), 7. 10~7. 38(7H, m),  
7. 61~7. 76(3H, m), 7. 90(1H, t), 8. 25(1H, s)

#### 工程 5

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - アセチル - 8 -  
メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ]  
ウレイド ] 安息香酸の製造

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - アセチル - 8 - メチ  
ル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イ  
ル ] - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレア 670 mg をメタノール  
32 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 253 mg を水 16 ml に溶解した水溶液  
及びテトラヒドロフラン 16 ml を加え、45 分間加熱還流した。反応液を減圧濃  
縮し、残留物を水 150 ml に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後 1 N 塩酸を  
加え酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテ  
ルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 370 mg を得た。

融点 : 184~187°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 92(3H, s), 2. 40(3H, s), 2. 44(3H, s), 3. 76(1H, dd), 4. 65(1H, t), 4. 84(1H, dd),  
4. 93(1H, d), 5. 30(1H, d), 7. 10~7. 43(10H, m), 7. 60(1H, d), 7. 76(1H, m),  
7. 88(1H, s), 12. 83(1H, br)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3376, 1713, 1647, 1608, 1560, 1221, 756

MS(FAB)m/z : 529(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 112

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 3 - メチル

-2-ブテノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-メチル-2-ブテノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 7 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2.00 g を 1, 2-ジクロロエタン 40 ml に懸濁し、3, 3-ジメチルアクリル酸クロリド 941 mg 及びピリジン 626 mg を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷し、水 100 ml を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 1.62 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC}\ell_3) \delta$  :

1. 41(9H, s), 1. 67(3H, s), 2. 10(3H, s), 2. 39(3H, s), 3. 99(1H, dd),  
 4. 42~4. 57(2H, m), 5. 20(1H, brs), 5. 47(1H, d), 6. 96(1H, s), 7. 03(2H, s),  
 8. 27(1H, br)

### 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-メチル-2-ブテノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-メチル-2-ブテノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.54 g をトルエン 22 ml に懸濁し、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン 1.05 g、1N 水酸化ナトリウム水溶液 11 ml 及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド 25 mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に

1 N塩酸を加え弱酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝10：1）で精製して、標記化合物 2. 26 gを得た。収率100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 40(9H, s), 1. 68(3H, s), 2. 13(3H, s), 2. 36(3H, s), 2. 49(3H, s), 3. 86(1H, dd),  
4. 39(1H, t), 4. 56~4. 63(1H, m), 4. 94(1H, d), 5. 17(1H, d), 5. 28(1H, brs),  
5. 50(1H, d), 7. 01~7. 04(3H, m), 7. 26~7. 31(2H, m), 7. 42(1H, t), 7. 72(1H, d)

### 工程 3

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (3 - メチル - 2 - ブテノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3 - メチル - 2 - ブテノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 00 g を 4 N 塩酸 - ジオキサン溶液 10 ml に懸濁し、50°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後飽和重曹水を加えアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 694 mg を得た。収率 86. 5%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 68(3H, s), 1. 89(2H, br), 2. 13(3H, s), 2. 37(3H, s), 2. 52(3H, s),  
3. 68~3. 78(2H, m), 4. 42(1H, t), 4. 77(1H, d), 5. 25(1H, brs), 5. 34(1H, d),  
7. 02~7. 14(3H, m), 7. 27~7. 32(2H, m), 7. 43(1H, t), 7. 75(1H, d)

### 工程 4

1 - [ 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (3 - メチル - 2 - ブテノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベ

ンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア  
の製造

3-アミノ安息香酸エチル 290 mg をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 175 mg を加え、次いでトリエチルアミン 151  $\mu$ l を3分おきに5回加え、さらに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(3-メチル-2-ブテノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 647 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を加え、室温とし2時間30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 50 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和重曹水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1)で精製して、標記化合物 373 mg を得た。

#### 工程 5

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(3-メチル-2-ブテノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(3-メチル-2-ブテノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア 340 mg をメタノール 16 ml に溶解し、水酸化リチウム 1水和物 120 mg を水 8 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 8 ml を加え、50分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水 150 ml に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後1N塩酸を加え酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 223 mg を得た。  
収率 68.8%。

融点 : 240~242°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 63(3H, s), 2. 04(3H, s), 2. 36(3H, s), 2. 37(3H, s), 3. 64(1H, m), 4. 34(1H, t),  
 4. 55(1H, m), 5. 26(1H, s), 5. 35(1H, s), 6. 78(1H, d), 7. 14~7. 18(2H, m),  
 7. 31~7. 37(4H, m), 7. 45~7. 53(4H, m), 7. 91(1H, d), 8. 01(1H, s), 9. 03(1H, s),  
 12. 80(1H, br)

MS(FAB)m/z : 569(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 1 1 3

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( フラン - 2 - イルカルボニル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ( フラン - 2 - イルカルボニル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

参考例 7 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 00 g を 1, 2 - ジクロロエタン 40 ml に懸濁し、2 - フランカルボン酸クロリド 1. 05 g 及びピリジン 62. 6 mg を加え、2 時間加熱還流した。反応液に水 100 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 2. 15 g を得た。収率 77. 4 %。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 42(9H, s), 2. 39(3H, s), 4. 09(1H, dd), 4. 46(1H, t), 4. 60~4. 68(1H, m),  
 5. 49(1H, d), 5. 99(1H, br), 6. 23(1H, dd), 6. 98~7. 03(3H, m), 7. 26(1H, m).

7.69(1H, s)

## 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-(フラン-2-イルカルボニル)-8-メチル-1,3,4,5-  
テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(フラン-2-イル  
カルボニル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベ  
ンゾジアゼピン 1.50 g をトルエン 20 ml に懸濁し、2-ブロモ-2'-メチ  
ルアセトフェノン 995 mg、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml 及びテトラ n-  
ブチルアンモニウムブロミド 20 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に  
1 N 塩酸を加え弱酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗  
浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=20:1)で精製し  
て、標記化合物 1.55 g を得た。収率 76.9%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

1.41(9H, s), 2.38(3H, s), 2.51(3H, s), 4.05~4.14(1H, m), 4.18(1H, t),  
4.65~4.77(2H, m), 5.38(1H, d), 5.57(1H, d), 6.12(1H, br), 6.24(1H, brs),  
6.98(2H, s), 7.11(1H, s), 7.26~7.30(3H, s), 7.42(1H, t), 7.75(1H, d)

## 工程 3

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(フラン-2-  
イルカルボニル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,  
5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-(フラン-2-イルカルボニル)-8-メチル-1,3,4,5-  
テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 1.00 g を 4 N 塩酸-ジオキ  
サン溶液 10 ml に懸濁し、50°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留

物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後飽和重曹水を加えアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 875 mg を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

2.20(3H, s), 2.27(3H, s), 2.30(2H, br), 4.40~4.47(1H, m), 4.52~4.58(1H, m),  
5.02(1H, d), 5.14(1H, t), 5.29(1H, d), 6.15(2H, brs), 6.84(1H, d), 6.94(1H, d),  
7.06(1H, d), 7.16~7.25(4H, m), 7.75(1H, d)

#### 工程 4

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (フラン - 2 - イルカルボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3 - アミノ安息香酸エチル 373 mg をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 225 mg を加え、次いでトリエチルアミン 194  $\mu\ell$  を 3 分おきに 5 回加え、さらに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (フラン - 2 - イルカルボニル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 856 mg のテトラヒドロフラン溶液 15 ml を加え、室温とし一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 50 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、標記化合物 447 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.35(3H, t), 2.36(3H, s), 2.41(3H, s), 4.05~4.13(1H, m), 4.34(2H, d),  
4.73(1H, t), 4.91(1H, d), 5.01~5.11(1H, m), 5.20(1H, d), 5.78(1H, brs),  
6.19~6.21(1H, m), 6.65(1H, d), 7.05~7.36(7H, m), 7.41(1H, d),  
7.63~7.70(2H, m), 7.78(1H, d), 7.89(1H, brs), 7.94(1H, t)



## 工程 5

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( フラン - 2 - イルカルボニル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( フラン - 2 - イルカルボニル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレア 4 2 9 mg をメタノール 2 2 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 1 4 8 mg を水 1 1 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 1 1 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水 1 5 0 ml に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後 1 N 塩酸を加え酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣にイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 2 3 7 mg を得た。

融点 : 219 ~ 221 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDC l<sub>3</sub>) δ :

2. 40 (3H, s), 2. 45 (3H, s), 4. 08 (1H, m), 4. 50 (1H, t), 4. 79 (1H, d),  
4. 92 ~ 5. 01 (1H, m), 5. 29 (1H, d), 6. 03 (1H, br), 6. 25 (1H, brs), 6. 76 (1H, d),  
7. 04 (2H, s), 7. 13 (1H, s), 7. 25 ~ 7. 31 (4H, m), 7. 38 ~ 7. 44 (1H, m), 7. 61 (1H, d),  
7. 73 ~ 7. 81 (2H, m), 7. 88 (1H, t), 8. 68 (1H, s), 11. 60 (1H, br)

MS (FAB) m/z : 581 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1 1 4

3 - [ 3 - [ 1 - ( フラン - 2 - イル ) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

## 工程 1

1 - (フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

60%水素化ナトリウム320mgをテトラヒドロフラン30mlに懸濁し、氷冷下、実施例89の工程1で得た2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン2.00gを加え、室温で30分間攪拌した。次いでこの液にブロモメチル(フラン-2-イル)ケトン1.89gを滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水100ml及び酢酸エチル100mlを加え、水層と有機層とに分液した。水層に1N塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出し、先の有機層と合わせた。この合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製して、標記化合物550mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC}\ell_3)\delta$  :

1. 03(9H, s), 1.39(9H, s), 2.36(3H, s), 3.90(1H, dd), 4.24(1H, t), 4.39(1H, d),  
4.52(1H, m), 5.47(1H, d), 5.56(1H, d), 6.62(1H, dd), 7.07~7.14(3H, m),  
7.37(1H, d), 7.64(1H, d)

## 工程2

1 - (フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1 - (フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.00gをエタノール10mlに懸濁し、濃塩酸2mlを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢

酸エチル 100 ml に溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 373 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 02(9H, s), 2. 37(3H, s), 2. 38(2H, br), 3. 77(2H, m), 4. 30~4. 38(1H, m),  
4. 35(1H, d), 5. 65(1H, d), 6. 62(1H, dd), 7. 04~7. 15(3H, m), 7. 38(1H, d),  
7. 65(1H, d)

### 工程 3

1 - [1 - (フラン-2-イル) カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 171 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 104 mg を加え、次いでトリエチルアミン 90  $\mu\text{l}$  を 3 分おきに 5 回加え、さらに 1 - (フラン-2-イル) カルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 362 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に懸濁した懸濁液を加え、室温とし 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 50 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して、標記化合物 192 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 04(9H, s), 1. 36(3H, t), 2. 38(3H, s), 3. 94(1H, dd), 4. 30~4. 46(2H, m),  
4. 34(2H, q), 4. 78~4. 85(1H, m), 5. 60(1H, d), 6. 02(1H, d), 6. 59(1H, dd),  
7. 02~7. 19(4H, m), 7. 26~7. 33(1H, m), 7. 36(1H, dd), 7. 58~7. 69(3H, m),  
7. 90(1H, t)

## 工程 4

3 - [3 - [1 - (フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1 - [1 - (フラン-2-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア 187 mg をメタノール 8.8 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 68.3 mg を水 4.4 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 4.4 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水 50 ml に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後 1 N 塩酸を加え酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 110 mg を得た。

融点：202~204°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

- 1.04(9H, m), 2.37(3H, s), 3.90(1H, dd), 4.32(1H, t), 4.45(1H, d),  
 4.75~4.82(1H, m), 5.51(1H, d), 6.55(1H, d), 6.62(1H, dd), 7.06(1H, s),  
 7.09~7.18(2H, m), 7.27(1H, t), 7.33~7.35(2H, m), 7.61(1H, d),  
 7.65~7.66(1H, m), 7.80(1H, d), 7.84(1H, m), 8.58(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3389, 1702, 1641, 1555

## 実施例 115

3 - [3 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-シクロヘキシルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

## 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシルカル

ボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例7で得た2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン2.00gを1, 2-ジクロロエタン20mlに懸濁し、シクロヘキシルカルボニルクロリド1.21g及びピリジン652mgを加え、1時間30分間加熱還流した。反応液に水100mlを加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にn-ヘキサンを加え粉砕し濾取することにより、標記化合物2.04gを得た。収率74.2%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.86~1.73(10H, m), 1.41(9H, s), 2.00(1H, m), 2.40(3H, s), 3.74~3.78(1H, m), 4.52~4.55(2H, m), 5.40(1H, m), 6.95(1H, s), 7.10(2H, s), 7.76(1H, d)

## 工程2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン2.00gをトルエン28mlに懸濁し、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン1.28g、1N水酸化ナトリウム水溶液14ml及びテトラn-ブチルアンモニウムブロミド20mgを順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え弱酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え粉砕し濾取することにより、標記化合物2.15gを得た。収率80.7%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.94~1.81(10H, m), 1.40(9H, s), 2.13~2.17(1H, m), 2.39(3H, s),  
 2.51(3H, s), 3.79(1H, dd), 4.48(1H, t), 4.52~4.61(1H, m), 4.81(1H, d),  
 5.27(1H, d), 5.48(1H, d), 7.07~7.34(5H, m), 7.44(1H, t), 7.76(1H, d)

### 工程 3

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1.00 g を 4 N 塩酸 - ジオキサン 溶液 10 ml に懸濁し、50 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残留物を塩化メチレン 100 ml に溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に n - ヘキサンとジイソプロピルエーテルの混合溶媒を加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 700 mg を得た。収率 86.2 %。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

0.88~1.73(12H, m), 2.13(1H, m), 2.40(3H, s), 2.55(3H, s), 3.60~3.67(2H, m),  
 4.48(1H, t), 4.59(1H, d), 5.45(1H, d), 7.04(1H, s), 7.10(1H, d), 7.12(1H, d),  
 7.32(2H, t), 7.45(1H, t), 7.79(1H, d)

### 工程 4

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3 - アミノ安息香酸エチル 252 mg をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 152 mg を加え、次いでトリエチルアミン 132 μl を 3 分おきに 5 回加え、さらに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミ

ノ-5-シクロヘキシルカルボニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 600 mg のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を加え、室温とし 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 50 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標記化合物 500 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

- 1.06~1.84(10H, m), 1.35(3H, t), 2.23(1H, m), 2.39(3H, s), 2.44(3H, s),  
3.84(1H, dd), 4.34(2H, dd), 4.59(1H, t), 4.84~4.91(1H, m), 4.88(1H, d),  
5.26(1H, d), 6.34(1H, d), 7.06(1H, s), 7.14~7.31(5H, m), 7.38(1H, t),  
7.67(3H, t), 7.79(1H, brs), 7.92(1H, s)

#### 工程 5

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシルカルボニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレア 500 mg をメタノール 24 ml に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 168 mg を水 12 ml に溶解した水溶液及びテトラヒドロフラン 12 ml を加え、30 分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水 50 ml に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後 1 N 塩酸を加え酸性とし、塩化メチレン 50 ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、標記化合物 240 mg を得た。

融点 : 183~185°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.97~1.79(10H, m), 2.10~2.30(1H, m), 2.41(3H, s), 2.48(3H, s), 2.59(1H, t),  
3.77(1H, dd), 4.53(1H, t), 4.77~4.87(1H, m), 4.92(1H, d), 5.23(1H, d),  
6.67(1H, d), 7.10(1H, s), 7.16(2H, s), 7.24~7.35(3H, m), 7.42~7.47(1H, m),  
7.59(1H, d), 7.77(2H, t), 7.88(1H, s), 8.71(1H, s)

MS(FAB)m/z : 597(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 116

3-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 10 の工程 1 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 1.05 g をトルエン 14 ml に溶解し、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン 723 mg、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 7 ml 及びテトラ n-ブチルアンモニウムブロミド 20 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標記化合物 557 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.40(9H, s), 1.63~2.05(6H, m), 2.26(3H, s), 2.50~2.52(3H, s),  
3.13~3.26(1H, m), 3.63~3.75(1H, m), 3.73~3.96(1H, m),  
4.47~4.56(1H, m), 4.63(1H, dd), 5.32(1H, t), 5.54(1H, d), 5.61~5.90(2H, m).



6.91(1H, s), 6.93~7.13(2H, m), 7.23~7.29(2H, m), 7.37~7.43(1H, m),  
7.68~7.71(1H, m)

## 工程 2

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 0.30 g をメタノール 10  
ml に溶解し、10%パラジウム炭素 0.10 g を加え、水素雰囲気下で2時間攪  
拌した。パラジウム炭素を濾去し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物  
0.29 g を得た。収率 96%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.21~2.09(19H, m), 2.27(3H, s), 2.52(3H, s), 3.11~3.29(2H, m),  
3.50~3.58(1H, m), 4.44~4.61(2H, m), 5.37(1H, d), 5.56(1H, brd),  
6.92~7.74(7H, m)

## 工程 3

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシ  
ル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼ  
ピンの製造

1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 0.28 g を 4N塩酸-ジオキサン溶液 5 ml に  
溶解し、60°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水  
を加え中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物

0. 22 gを得た。収率100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1. 22~2.09(10H, m), 2. 28(3H, s), 2. 55(3H, s), 3. 12~3. 39(3H, m),  
3. 62(3H, br), 4. 47(1H, d), 5. 51(1H, d), 6. 91~7. 77(7H, m)

#### 工程4

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3 - アミノ安息香酸エチル100mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解し氷冷し、内温5℃でトリホスゲン65mgを加え次いでトリエチルアミン220mgを5分かけて加え、室温とし10分間攪拌した。この液に1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン820mgのテトラヒドロフラン5ml溶液を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、無色アモルファスの標記化合物265mgを得た。収率81%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1. 18~1. 96(13H, m), 2. 28(3H, s), 2. 46(3H, s), 3. 09~3. 18(1H, m),  
3. 34~3. 41(1H, m), 3. 55~3. 61(1H, m), 4. 30(2H, q), 4. 72(1H, d),  
4. 75~4. 86(1H, m), 5. 39(1H, d), 6. 51(1H, brd), 6. 93~7. 93(12H, m)

#### 工程5

3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア 0. 26 g をテトラヒドロフラン 5 ml とエタノール 5 ml の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 0. 18 g の水溶液 5 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に 1 N 塩酸を加え弱酸性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより、黄白色粉末の標記化合物 0. 20 g を得た。収率 82%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 19~2. 05(10H, m), 2. 29(3H, s), 2. 53(3H, s), 3. 10~3. 20(1H, m),

3. 34~3. 42(1H, m), 3. 75~3. 81(1H, m), 4. 59~4. 75(2H, m), 5. 41(1H, d),

6. 92~7. 75(11H, m), 8. 24~8. 41(2H, m), 11. 02(1H, br)

#### 実施例 117

5 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] - 2 - メチル安息香酸の製造

#### 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

参考例 7 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 0 g を 1, 2 - ジクロロエタン 20 ml に懸濁し、2 - チオフェンカルボン酸クロリド 1. 11 g 及びピリジン 0. 60 g を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷し、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、淡黄色結晶の標記化合物 1. 30 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 42(9H, s), 2. 40(3H, s), 4. 06~4. 14(1H, m), 4. 44~4. 53(1H, m),  
4. 60~4. 67(1H, m), 5. 47(1H, brd), 6. 79~7. 03(5H, m), 7. 30~7. 32(1H, m),  
7. 48(1H, brs)

## 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2-テノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2-テノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 0. 80 g に 2-ブロモ - 2'-メチルアセトフェノン 0. 51 g、1N水酸化ナトリウム 20 ml、トルエン 20 ml 及びテトラ *n*-ブチルアンモニウムブロミド 20 mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を有機層と水層とに分液し、水層を酢酸エチルで抽出して先の有機層と合一した。この合一した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、無色アモルファスの標記化合物 1. 02 g を得た。収率 96 %。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1. 42(9H, s), 2. 39(3H, s), 2. 52(3H, s), 4. 07~4. 16(1H, m), 4. 41~4. 50(1H, m),  
4. 63~4. 74(2H, m), 5. 44(1H, d), 5. 72(1H, brd), 6. 82~7. 77(10H, m)

## 工程 3

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-アミノ - 5 - (2-テノイ

ル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1.0 g を 4 N 塩酸 - ジオキサン 溶液 10 ml に溶解し、60°C で 1 時間 攪拌 した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、薄黄色結晶の標記化合物 0.81 g を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.60(2H, brs), 2.39(3H, s), 2.57(3H, s), 3.85~3.95(2H, m),  
4.45~4.56(2H, m), 5.60(1H, d), 6.83~7.80(10H, m)

#### 工程 4

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メトキシカルボニル - 4 - メチルフェニル) ウレアの製造

2 - メチル - 5 - アミノ安息香酸メチル 0.37 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し水冷し、内温 5°C でトリホスゲン 0.22 g を加え、次いでトリエチルアミン 0.95 g を 10 分かけて加え、室温とし 10 分間攪拌した。さらに 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 0.81 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し

て、淡黄色アモルファスの標記化合物 1. 17 g を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2. 39(3H, s), 2. 43(3H, s), 2. 49(3H, s), 3. 82(3H, s), 4. 10~4. 17(1H, m),  
4. 55~4. 65(1H, m), 4. 75(1H, d), 4. 97~5. 07(1H, m), 5. 39(1H, d), 6. 16(1H, brd),  
6. 82~7. 87(13H, m)

#### 工程 5

5 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] - 2 - メチル安息香酸の製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メトキシカルボニル - 4 - メチルフェニル) ウレア  
0. 70 g をテトラヒドロフラン 10 ml とメタノール 10 ml の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 0. 23 g の水溶液 10 ml を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え弱酸性としクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製して、白色結晶の標記化合物 224 mg を得た。

融点 : 192~195°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

2. 35(3H, s), 2. 39(3H, s), 2. 42(3H, s), 3. 85~3. 92(1H, m), 4. 32~4. 41(1H, m),  
4. 63~4. 73(1H, m), 5. 15(1H, d), 5. 39(1H, d), 6. 74~7. 95(13H, m),  
8. 95(1H, brs), 12. 40(1H, br)

#### 実施例 118

3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジ

アゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例 10 の工程 1 で得た 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 500 mg のエタノール 50 ml 溶液に 10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧留去することにより、標記化合物 450 mg を得た。収率 90%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

- 1.05~2.05(19H, m), 2.27(3H, m), 3.11~3.19(1H, m), 3.27~3.34(1H, m),
- 3.60~3.69(1H, m), 3.35~3.47(1H, m), 5.56(1H, d), 6.78(1H, brs),
- 6.92~7.04(2H, m), 7.84(1H, brs)

### 工程 2

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

60%水素化ナトリウム 53 mg を乾燥した N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml に懸濁し、氷冷下で 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 410 mg を加え、室温とし 30 分間攪拌した。次いで氷冷下でプロモメチル-tert-ブチルケトン 217 mg を加え、室温とし 30 分間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物

517 mgを得た。収率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1. 05~2.07(28H, m), 2.25(3H, s), 3.07~3.26(2H, m), 3.52~3.58(1H, m),  
4.08(1H, d), 4.33~4.48(1H, m), 5.16(1H, d), 5.55(1H, d), 6.77(1H, s),  
6.95~7.05(2H, m)

### 工程 3

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン517 mgのエタノール20 ml溶液に4 N塩酸-ジオキサン溶液7 mlを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール=20：1）で精製して、標記化合物400 mgを得た。収率98%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1. 10~2.05(21H, m), 2.27(3H, s), 3.10~3.21(2H, m), 3.32~3.38(1H, m),  
3.51~3.58(1H, m), 3.98(1H, d), 5.28(1H, d), 6.76(1H, s), 6.96~7.08(2H, m)

### 工程 4

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル182 mgの乾燥したテトラヒドロフラン10 ml溶液に、氷冷下でトリホスゲン122 mgを加え、次いでトリエチルアミン98  $\mu\ell$ を



5回加え(計490 $\mu$ l)、室温とし5分間攪拌した。この液に氷冷下で1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン393mgの乾燥したテトラヒドロフラン5ml溶液を加え、室温とし30分間攪拌した。反応液に氷水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物にn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を加え結晶化し濾取することにより、標記化合物380mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC $\ell_3$ ) $\delta$  :

- 1.05~2.05(22H, m), 2.28(3H, s), 3.10~3.22(1H, m), 3.34~3.42(1H, m),  
3.54~3.61(1H, m), 4.25(1H, d), 4.32(2H, q), 4.60~4.76(1H, m), 5.11(1H, d),  
6.19(1H, d), 6.80(1H, brs), 6.98~7.10(3H, m), 7.23~7.28(1H, m),  
7.52~7.65(2H, m), 7.93~7.95(1H, m)

#### 工程5

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレア370mgをメタノール5mlに懸濁し、水酸化リチウム1水和物142mgを水5mlに溶解した水溶液を加え、50 $^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に1N塩酸を加え酸性とし、メタノールを留去した。この液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をイソプロピルアルコールから再結晶して、標記化合物300mgを得た。収率83%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta :$

1. 18(9H, s), 1. 10~2. 05(10H, m), 2. 26(3H, s), 3. 16~3. 24(2H, m),  
3. 34~3. 40(1H, m), 4. 34~4. 40(2H, m), 5. 10(1H, d), 6. 59(1H, d), 6. 83(1H, s),  
7. 06~7. 51(5H, m), 7. 98(1H, s), 9. 03(1H, s), 11. 50(1H, br)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1} : 3359, 2932, 1719, 1684, 1659$

MS(FAB) $m/z : 535(\text{MH}^+)$

### 実施例 1 1 9

3 - [ 3 - [ 1 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 8 9 の工程 1 で得た 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 0 g をテトラヒドロフラン 1 0 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下で 6 0 % 水素化ナトリウム 0. 1 6 g を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。次いで 5 - メチル - 2 - プロモアセチルフラン 1. 2 3 g をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した溶液を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ) で精製して、標記化合物 0. 8 9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 03(9H, s), 1. 39(9H, s), 2. 36(3H, s), 2. 43(3H, s), 3. 87~3. 94(1H, m),

4. 19~4. 36(2H. m), 4. 51~4. 55(1H. m), 5. 50~5. 60(2H. m),

6. 23~6. 24(1H. m), 7. 10~7. 29(4H. m)

## 工程 2

1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 0. 89 g を 4 N 塩酸 - ジオキサン 溶液 10 ml に溶解し、40 ~ 50 °C で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、褐色アモルファスの標記化合物 0. 71 g を得た。収率 100 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta :$

1. 03(9H, s), 1. 64(2H, brs), 2. 36(3H, s), 2. 43(3H, s), 3. 63~3. 77(2H, m),

4. 19~4. 28(2H, m), 5. 65(1H, d), 6. 23~6. 25(1H, m), 7. 06~7. 30(4H, m)

## 工程 3

1 - [1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3 - アミノ安息香酸エチル 0. 33 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し氷冷し、内温 8 °C でトリホスゲン 0. 21 g を加え、次いでトリエチルアミン 0. 72 g を 15 分かけて加え、室温とし 10 分間攪拌した。さらに 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ピバロイル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾ

ジアゼピン 0.71 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、淡褐色結晶の標記化合物 0.82 g を得た。収率 78%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.05(9H, s), 1.35(3H, t), 2.38(3H, s), 2.39(3H, s), 3.89~3.97(1H, m),  
4.30~4.41(4H, m), 4.78~4.84(1H, m), 5.56(1H, d), 6.07(1H, brd),  
6.19~6.21(1H, m), 7.04~7.32(6H, m), 7.56~7.68(2H, m),  
7.90~7.92(1H, m)

#### 工程 4

3 - [3 - [1 - (5-メチルフラン-2-イル) カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (5-メチルフラン-2-イル) カルボニルメチル-2-オキソ-5-ピバロイル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 0.80 g をテトラヒドロフラン 10 ml とメタノール 10 ml の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 0.29 g の水溶液 10 ml を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1N 塩酸を加え弱酸性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製することにより、淡黄色結晶の標記化合物 442 mg を得た。

融点 : 224~226°C

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :

0.95(9H, s), 2.38(3H, s), 2.40(3H, s), 3.60~3.67(1H, m), 4.20~4.29(1H, m),  
 4.47~4.51(1H, m), 4.65(1H, d), 5.37(1H, d), 6.42~6.43(1H, m),  
 6.70(1H, brd), 7.20 ~7.58(7H, m), 7.96(1H, s), 9.04(1H, brs)

### 実施例 120

5-[3-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(3,3-ジメチル  
 メチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,  
 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]-2-メチル安息香酸の製造  
 工程 1

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(3,3-ジメチル  
 ブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベ  
 ンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メトキシカルボニル-4-メチルフェ  
 ニル)ウレアの製造

2-メチル-5-アミノ安息香酸メチル 0.30 g をテトラヒドロフラン 10  
 ml に溶解し氷冷し、内温 5°C でトリホスゲン 0.20 g を加え、次いでトリエチ  
 ルアミン 0.77 g を 10 分かけて加え、室温とし 10 分間攪拌した。さらに、  
 実施例 109 の工程 3 で得た 1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-  
 アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-  
 テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 0.64 g のテトラヒドロフラ  
 ン 10 ml 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出  
 した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した  
 後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘ  
 キサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製して、無色粉末の標記化合物 0.94 g を  
 得た。収率 100%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

0.96(9H, s), 1.57(9H, s), 2.03(1H, d), 2.14(1H, d), 2.38(3H, s), 2.49(3H, s),  
 2.50(3H, s), 3.83~3.89(4H, m), 4.54~4.88(3H, m), 5.31(1H, d).

5.98(1H, brd), 6.82~7.86(11H, m)

## 工程 2

5 - [3 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (3, 3-ジメチルブタノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] ウレイド] - 2-メチル安息香酸の製造

1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (3, 3-ジメチルブタノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] - 3 - (3-メトキシカルボニル - 4-メチルフェニル) ウレア 0.94 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水酸化リチウム 1水和物 0.32 g の水溶液 10 ml を加え、外温 40~50°C で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に 1N 塩酸を加え弱酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製して、無色粉末の標記化合物 0.56 g を得た。収率 61%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.94(9H, s), 2.00(1H, d), 2.07(1H, d), 2.39(3H, s), 2.40(3H, s),  
3.41~3.47(1H, m), 4.32~4.53(2H, m), 5.18(1H, d), 5.27(1H, d),  
6.66(1H, brd), 7.11~7.52(8H, m), 7.86~7.96(2H, m), 8.87(1H, s),  
12.67(1H, br)

## 実施例 121

3 - [3 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル - 2-オキソ - 5-シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル) ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2-シクロヘキセ

ン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

参考例10の工程1において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに参考例1で得た2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 41(9H, s), 1. 55~2. 08(6H, m), 3. 23~3. 37(1H, m), 3. 69~3. 82(1H, m),  
3. 87~4. 12(1H, m), 4. 42~4. 55(1H, m), 5. 47~5. 54(1H, m),  
5. 62~6. 01(2H, m), 6. 90~6. 99(2H, m), 7. 08~7. 22(2H, m), 7. 47(1H, brs)

#### 工程2

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例118の工程1において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 11~2. 07(19H, m), 3. 15~3. 27(1H, m), 3. 33(1H, dd), 3. 68(1H, dd),  
4. 38~4. 49(1H, m), 5. 53(1H, d), 6. 91~6. 96(2H, m), 7. 11~7. 16(2H, m),  
7. 45(1H, brs)

#### 工程3

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボ

ニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1,  
5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例118の工程2において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカル  
ボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-  
1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.15~2.07(28H, m), 3.13~3.24(1H, m), 3.26(1H, dd), 3.61(1H, dd),  
4.11(1H, d), 4.39~4.50(1H, m), 5.17(1H, d), 5.57(1H, d); 6.92~7.03(2H, m),  
7.12~7.20(2H, m)

#### 工程4

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘ  
キシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製  
造

実施例118の工程3において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オ  
キソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル  
-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに  
1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボ  
ニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5  
-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1.11~2.08(21H, m), 3.12~3.27(2H, m), 3.40(1H, dd), 3.53~3.62(1H, m),  
4.01(1H, d), 5.29(1H, d), 6.92~7.04(2H, m), 7.15~7.19(2H, m)

#### 工程5

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル



-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)  
-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例118の工程4において、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.08~2.09(22H, m), 3.15~3.26(1H, m), 3.41(1H, dd), 3.65(1H, dd),

4.29(1H, d), 4.33(2H, t), 4.67~4.79(1H, m), 5.11(1H, d), 6.17(1H, d),

6.97~7.07(3H, m), 7.17~7.30(3H, m), 7.53~7.56(1H, m),

7.62~7.66(1H, m), 7.92~7.94(1H, m)

#### 工程6

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

実施例118の工程5において、1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 250~252°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

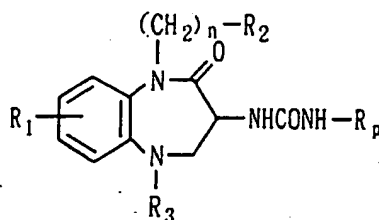
1. 05~2. 08(1H. m), 3. 16~3. 49(3H. m), 4. 33~4. 40(1H. m), 4. 39(1H. d),  
5. 12(1H. d), 6. 62(1H. d), 6. 98~7. 14(2H. m), 7. 23~7. 36(3H. m),  
7. 44~7. 52(2H. m), 7. 99(1H. brs), 9. 06(1H. brs), 11. 50(1H. br)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3360, 1721, 1686, 1655

MS(FAB)m/z : 521(MH<sup>+</sup>)

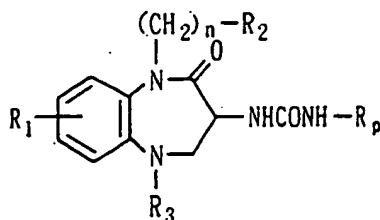
実施例 89~121 で得られた化合物の構造を表 13~17 に示す。

表 1 3



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
89	8-CH <sub>3</sub>				1
90	8-CH <sub>3</sub> O				1
91	8-CH <sub>3</sub>				1
92	8-CH <sub>3</sub>				1
93	8-CH <sub>3</sub>				1
94	8-CH <sub>3</sub>				1
95	8-CH <sub>3</sub>				1

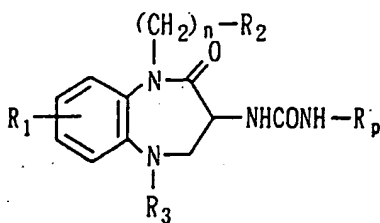
表 1 4



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
96 (*)	8-CH <sub>3</sub>				1
97 (*)	8-CH <sub>3</sub>				1
98	8-CH <sub>3</sub>				1
99	8-CH <sub>3</sub>				1
100	8-CH <sub>3</sub>				1
101	H				1
102	8-CH <sub>3</sub>				1

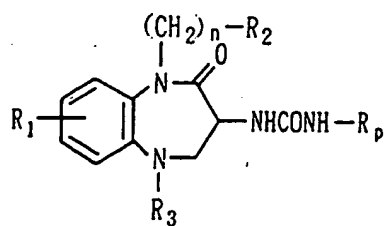
\* : 光学活性体

表 1 5



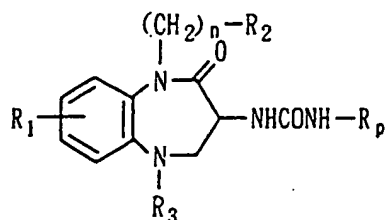
実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
103	8-CH <sub>3</sub>				1
104	8-CH <sub>3</sub>				1
105	8-CH <sub>3</sub>				1
106	8-CH <sub>3</sub>				1
107	8-CH <sub>3</sub>				1
108	8-CH <sub>3</sub>				1
109	8-CH <sub>3</sub>				1

表 1 6



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>P</sub>	n
110	8-CH <sub>3</sub>				1
111	8-CH <sub>3</sub>				1
112	8-CH <sub>3</sub>				1
113	8-CH <sub>3</sub>				1
114	8-CH <sub>3</sub>				1
115	8-CH <sub>3</sub>				1
116	8-CH <sub>3</sub>				1

表 1 7



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
117	8-CH <sub>3</sub>				1
118	8-CH <sub>3</sub>				1
119	8-CH <sub>3</sub>				1
120	8-CH <sub>3</sub>				1
121	H				1

## 実施例 122

3 - [3 - [1 - (2 - テノイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピソ - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

1 - (2 - テノイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - (N - tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピソの製造

2 - オキソ - 3 - (N - tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピソ 2.40 g を N, N - ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、内温 5°C に冷却した。アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム 0.29 g を加え内温 5°C にて 30 分間攪拌した。次いで 2 - ブロモアセチルチオフェン 1.47 g を加え内温 5°C にて 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2）に付し標記化合物を 2.25 g 得た。収率 71.3%。

融点：148~150°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 1.35(9H, s), 2.37(3H, s), 3.65~3.71(1H, m), 4.34~4.42(1H, m), 4.51(1H, q),  
 5.16(1H, d), 5.45(1H, d), 6.69(1H, brs), 6.87(1H, t-like), 7.02(2H, s),  
 7.26~7.30(1H, m), 7.36(1H, s), 7.42(1H, d), 7.63~7.65(1H, m),  
 8.06(1H, dd), 8.14(1H, d)

## 工程 2

1 - (2 - テノイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (2 - テノイル)



− 8 − メチル − 1, 3, 4, 5 − テトラヒドロ − 2 H − 1, 5 − ベンゾジアゼピンの製造

1 − (2 − テノイルメチル) − 2 − オキソ − 3 − (N − tert − ブトキシカルボニル) アミノ − 5 − (2 − テノイル) − 8 − メチル − 1, 3, 4, 5 − テトラヒドロ − 2 H − 1, 5 − ベンゾジアゼピン 2. 00 g を 4 N 塩酸 − ジオキサソ 20 ml に溶解し、60°C で 30 分間加熱攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残留物に塩化メチレンと飽和重曹水を加え抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 1 : 20) に付し標記化合物を 1. 36 g アモルファスで得た。収率 84. 1%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2. 39(3H, s), 3. 71~3. 94(2H, m), 4. 44(1H, m), 4. 42(1H, d), 5. 65(1H, d),

6. 84-6. 87(1H, m), 7. 02-7. 05(3H, m), 7. 16-7. 19(2H, m), 7. 32(1H, dd),

7. 72(1H, dd), 7. 85(1H, dd)

### 工程 3

1 − [1 − (2 − テノイルメチル) − 2 − オキソ − 5 − (2 − テノイル) − 8 − メチル − 1, 3, 4, 5 − テトラヒドロ − 2 H − 1, 5 − ベンゾジアゼピン − 3 − イル] − 3 − (4 − エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3 − アミノ安息香酸エチル 0. 54 g をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、内温 5 ~ 8°C に冷却した。トリホスゲン 0. 35 g を、反応液に加え 5 分間攪拌した。その後、トリエチルアミン 1. 20 g を 15 分間かけて滴下した。室温で 10 分間攪拌した後、1 − (2 − テノイルメチル) − 2 − オキソ − 3 − アミノ − 5 − (2 − テノイル) − 8 − メチル − 1, 3, 4, 5 − テトラヒドロ − 2 H − 1, 5 − ベンゾジアゼピン 1. 26 g のテトラヒドロフラン溶液 15 ml を反応液に加え 1 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、

析出した結晶をエーテルで濾取し標記化合物を1.46 g得た。収率79.8%。

融点：244.5°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1.32(3H, t), 2.40(3H, s), 3.85~3.92(1H, m), 4.25~4.37(3H, m),  
4.62~4.69(1H, m), 5.11(1H, d), 5.54(1H, d), 6.72~6.75(2H, m), 6.85(1H, t),  
7.04~7.14(2H, m), 7.24~7.35(3H, m), 7.49~7.51(2H, m), 7.60(1H, d),  
8.01~8.04(2H, m), 8.12(1H, d), 9.04(1H, s)

#### 工程4

3-[3-[1-(2-テノイルメチル)-2-オキソ-5-(2-テノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

1-[1-(2-テノイルメチル)-2-オキソ-5-(2-テノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(4-エトキシカルボニルフェニル)ウレア1.3gをテトロヒドロフラン30 mlに懸濁し、水酸化リチウム0.44gの水溶液15 mlを反応液に加え40~50°Cで6時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、1N塩酸とクロロホルムを加え、析出した結晶を濾取した。結晶をクロロホルム：メタノール=10：1で洗浄し、吸引濾取し標記化合物を102mg得た。

融点：290°C以上

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

2.39(3H, s), 3.84~3.91(1H, m), 4.34(1H, t), 4.62~4.72(1H, m), 5.12(1H, d),  
5.54(1H, d), 6.71~6.78(2H, m), 6.84~6.88(1H, m), 7.07~7.15(2H, m),  
7.25~7.33(3H, m), 7.46~7.53(2H, m), 7.61(1H, d), 7.99~8.04(2H, m),  
8.12(1H, d), 9.02(1H, s)

MS(FAB)m/z : 589(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3354, 1672, 1649, 1593, 1541, 1508, 1417, 1244

## 実施例 1 2 3

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - テノイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

## 工程 1

1 - ( 2 - テノイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - ( N - tert - ブトキシカルボニル ) アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

2 - オキソ - 3 - ( N - tert - ブトキシカルボニル ) アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 0 0 g を N, N - ジメチルホルムアミド 2 0 ml に溶解し、内温 5 °C に冷却した。アルゴン雰囲気下、6 0 % 水素化ナトリウム 0. 2 8 g を加え内温 5 °C にて 3 0 分間攪拌した。次いで 2 - ブロモアセチルチオフェン 1. 4 2 g を加え内温 5 °C にて 1 時間 3 0 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2）に付し標記化合物 1. 4 9 g を得た。

融点：166~168°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1. 16~2. 05(19H, m), 3. 17~3. 21(1H, m), 3. 26~3. 33(1H, m),  
3. 57~3. 65(1H, m), 4. 44~4. 51(1H, m), 4. 68(1H, d), 5. 41(1H, d),  
5. 57(1H, d), 6. 98~7. 04(1H, m), 7. 12~7. 18(4H, m), 7. 69(1H, dd),  
7. 84(1H, dd)

## 工程 2

1 - ( 2 - テノイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - (2-テノイルメチル) - 2-オキソ - 3 - (N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 3 g を 4 N 塩酸 - ジオキサソ 1.5 ml に溶解し、60°C で 30 分間加熱攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残留物に塩化メチレンと飽和重曹水を加え抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（メタノール：クロロホルム = 1 : 20）に付し（アモルファスの）標記化合物 0.99 g を得た。収率 94.3%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

1.17~2.00(10H, m), 3.17~3.73(4H, m), 4.58(1H, d), 5.54(1H, d),

6.99~7.05(1H, m), 7.14~7.19(4H, m), 7.70(1H, dd), 7.86(1H, dd)

### 工程 3

1 - [1 - (2-テノイルメチル) - 2-オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (4-エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 0.48 g をテトラヒドロフラン 25 ml に溶解し、内温 5~8°C に冷却した。トリホスゲン 0.32 g を、反応液に加え 5 分間攪拌した。その後、トリエチルアミン 1.08 g を 15 分間かけて滴下した。室温で 10 分間攪拌した後、1 - (2-テノイルメチル) - 2-オキソ - 3-アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 0.99 g のテトラヒドロフラン溶液 15 ml を反応液に加え 1 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶に塩化メチレン：エーテル = 1 : 1 の混合溶媒を加え粉碎し、濾取しすることにより標記化合物を 1.07 g 得た。

融点：219~220°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 22~1. 99(13H, m), 3. 25~3. 45(3H, m), 4. 28(2H, q), 4. 41~4. 46(1H, m),  
4. 95(1H, d), 5. 48(1H, d), 6. 61(1H, d), 7. 11~7. 19(2H, m), 7. 28~7. 38(4H, m),  
7. 50(2H, d-like), 8. 05(1H, t), 8. 08(1H, dd), 9. 09(1H, s)

#### 工程 4

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - テノイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル  
- 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ]  
ウレイド ] 安息香酸の製造

1 - [ 1 - ( 2 - テノイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1,  
3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3  
- ( 4 - エトキシカルボニルフェニル ) ウレア 0. 70 g をテトロヒドロフラン  
19 ml に懸濁し、水酸化リチウム 0. 26 g の水溶液 15 ml 及びメタノール 7 ml  
を反応液に加え 40 ~ 50 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、1 N 塩  
酸とクロホルムを加え抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した粉末に塩化メチレン : エ  
ーテル = 1 : 1 の混合溶媒を加え粉碎し、濾取することにより標記化合物 0. 6  
1 g を得た。収率 92. 4 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 18~1. 98(10H, m), 3. 22~3. 46(3H, m), 4. 39~4. 82(1H, m), 4. 95(1H, d),  
5. 48(1H, d), 6. 63(1H, d), 7. 09~7. 20(2H, m), 7. 28~7. 35(4H, m),  
7. 46~7. 52(2H, m), 7. 99(1H, t), 8. 08(1H, dd), 8. 15(1H, dd), 9. 05(1H, s)

MS(FAB)m/z : 547(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3360, 2932, 1686, 1551, 1496, 1415, 1238

#### 実施例 1 2 4

3 - [ 3 - [ 1 - ( ピロリジン - 1 - イルカルボニルメチル ) - 2 - オキソ -  
5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジ

## アゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

1 - (ピロリジン-1-イルカルボニルメチル) - 2 - オキソ - 3 - (N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

2 - オキソ - 3 - (N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 75 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、内温 5°C に冷却した。アルゴン雰囲気下、60% 水素化ナトリウム 0. 28 g を加え内温 5°C にて 30 分間攪拌した。次いで、1-プロモアセチルピロリジン 1. 33 g を加え内温 5°C にて 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2）に付し標記化合物 1. 25 g を得た。収率 54. 5%。

融点：159~161°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

1. 18~1. 41(14H, m), 1. 54~2. 05(9H, m), 3. 14~3. 30(2H, m),  
3. 38~3. 66(5H, m), 3. 88(1H, d), 4. 39~4. 48(1H, m), 4. 92(1H, d), 5. 61(1H, d),  
6. 98~7. 04(1H, m), 7. 12 ~7. 17(2H, m), 7. 37(1H, d)

## 工程 2

1 - (ピロリジン-1-イルカルボニルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - (ピロリジン-1-イルカルボニルメチル) - 2 - オキソ - 3 - (N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 10 g を 4 N 塩酸 - ジオキサ

ン 15 ml に溶解し、60°C で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残留物に塩化メチレンと飽和重曹水を加え抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム = 1 : 20）に付し標記化合物 1. 10 g を得た。収率 100%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

1.18~1.37(5H, m), 1.56~1.68(3H, m), 1.84~2.05(6H, m), 3.14~3.26(2H, m),  
3.36~3.67(6H, m), 3.80(1H, d), 5.17(1H, d), 7.00~7.06(1H, m),  
7.16~7.18(2H, m), 7.39(1H, d-like)

### 工程 3

1 - [1 - (ピロリジン-1-イルカルボニルメチル) - 2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (4-エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3-アミノ安息香酸エチル 0.43 g をテトラヒドロフラン 25 ml に溶解し、内温 5~8°C に冷却した。トリホスゲン 0.28 g を、反応液に加え 5 分間攪拌した。その後、トリエチルアミン 0.95 g を 15 分間かけて滴下した。室温で 10 分間攪拌した後、1 - (ピロリジン-1-イルカルボニルメチル) - 2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 0.87 g のテトラヒドロフラン溶液 15 ml を反応液に加え 1 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶にエーテルを加え粉碎し濾取することにより標記化合物 1. 20 g を得た。収率 91.3%。

融点 : 240~243°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

0.99~1.28(5H, m), 1.34(3H, t), 1.47~1.55(3H, m), 1.77~2.05(6H, m),

3. 18~3. 22(1H, m), 3. 42~3. 64(6H, m), 4. 17(1H, d), 4. 32(2H, q),  
 4. 68~4. 77(1H, m), 4. 79(1H, d), 6. 21(1H, d), 7. 00~7. 06(1H, m),  
 7. 18~7. 30(4H, m), 7. 60~7. 68(2H, m), 7. 72(1H, s), 7. 98(1H, t)

#### 工程 4

3 - [3 - [1 - (ピロリジン-1-イルカルボニルメチル) - 2 - オキソ-  
 5 - シクロヘキシル-1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-2H-1, 5 - ベンゾジ  
 アゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (ピロリジン-1-イルカルボニルメチル) - 2 - オキソ-5 - シ  
 クロヘキシル-1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-2H-1, 5 - ベンゾジゼピン  
 -3-イル] - 3 - (4-エトキシカルボニルフェニル) ウレア 1. 00 g をテ  
 トラヒドロフラン 20 ml に懸濁し、水酸化リチウム 0. 37 g の水溶液 10 ml 及  
 びメタノール 20 ml を反応液に加え 40~50°C で 1 時間攪拌した。溶媒を留去  
 した後、1N塩酸とクロロホルムを加え抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗  
 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶にイ  
 ソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより標記化合物 0. 81 g を得  
 た。収率 85. 1%。

融点：223°C (発泡)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 17~1. 35(4H, m), 1. 51~1. 60(4H, m), 1. 76~1. 96(6H, m),  
 3. 20~3. 51(7H, m), 4. 08(1H, d), 4. 32~4. 42(1H, m), 4. 83(1H, d), 6. 58(1H, d),  
 7. 08~7. 14(1H, m), 7. 23~7. 35(4H, m), 7. 46~7. 52(2H, m), 7. 98(1H, t),  
 8. 32(1H, s)

MS(FAB)m/z : 534(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3324, 2930, 1686, 1660, 1595, 1556, 1496, 1448, 1219

#### 実施例 1 2 5

(R) - (-) - 2 - メチル - 2 - [3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニ



ルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] フェノキシ] プロピオン酸の製造

#### 工程1

2-メチル-2-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェノキシ] プロピオン酸の製造

3-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェノール 683 mgを氷冷下、水酸化ナトリウム 1.70 gを含むアセトン溶液 20 mlに懸濁し、クロロホルム 0.79 mlを加え、1時間加熱還流した。放冷後、反応液に水、クロロホルムを加え抽出した。水層を1N塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、薄黄色油状物の標記化合物 675 mgを得た。収率 70.2%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.51(9H, s), 1.61(6H, s), 6.61(1H, ddd), 7.01(1H, d-like), 7.08(1H, brs),  
7.17(1H, t)

#### 工程2

ベンジル 2-メチル-2-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェノキシ] プロピオネートの製造

2-メチル-2-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェノキシ] プロピオン酸 675 mgをN, N-ジメチルホルムアミド 10 mlに溶解し、ベンジルブロミド 0.30 ml、炭酸カリウム 633 mgを加え、内温 70°Cにて1時間30分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、薄黄色油状物の標記化合物 882 mgを得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.51(9H, s), 1.62(6H, s), 5.22(2H, s), 6.19(1H, brs), 6.42~6.46(1H, m),

6.71(1H, m), 7.00~7.10(2H, m), 7.33(5H, s)

### 工程 3

ベンジル 2-メチル-2-(3-アミノフェノキシ)プロピオネートの製造  
 ベンジル 2-メチル-2-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェノキシ]プロピオネート 882 mg を 4 N 塩酸-ジオキサソランに 5.7 ml に溶解し、50℃で30分間加熱攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残留物に塩化メチレンと飽和重曹水を加え抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)に付し(油状物の)標記化合物 270 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

1.60(6H, s), 3.50(2H, brs), 5.21(2H, s), 6.08(1H, t), 6.17(1H, ddd),

6.29(1H, ddd), 6.93(1H, t), 7.32(5H, s)

### 工程 4

(R)-(-)-2-メチル-2-[3-[1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキシ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]フェノキシ]プロピオン酸ベンジルエステルの製造

ベンジル 2-メチル-2-(3-アミノフェノキシ)プロピオネート 200 mg を テトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、内温 5~8℃に冷却した。トリホスゲン 77 mg を、反応液に加え 5 分間攪拌した。その後、トリエチルアミン 0.36 ml を 2 回に分け 5 分ごとに加えた。室温で 10 分間攪拌した後、(R)-1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキシ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 230 mg の テトラヒドロフラン 溶液 5 ml を 反応液に加え 1 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）に付し（薄黄色油状物の）標記化合物 310 mgを得た。収率 72.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.24(9H, s), 1.57(6H, s), 1.11~1.85(9H, m), 2.00(1H, m), 3.20(1H, m),  
3.26~3.31(1H, m), 3.69~3.73(1H, m), 4.18(1H, d), 4.64~4.68(1H, m),  
5.14(1H, d), 5.20(2H, s), 5.81(1H, d), 6.16(1H, s), 6.42~6.46(1H, m),  
6.66(1H, t), 6.90~7.06(4H, m), 7.17~7.19(2H, m), 7.32~7.35(5H, m)

$[\alpha]_{\text{D}^{25}} (\text{C}=0.375, \text{CHCl}_3) : -64.8^\circ$

#### 工程 5

(R) - (-) - 2 - メチル - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] フェノキシ ] プロピオン酸の製造

(R) - (-) - 2 - メチル - 2 - [ 3 - [ 1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] フェノキシ ] プロピオン酸ベンジルエステル 210 mg をエタノール 5 ml に溶解し、10% - パラジウム炭素 21 mg を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え濾取し、アモルファスの標記化合物 170 mg を得た。収率 97.2%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1.18(9H, s), 1.46(6H, s), 1.11~1.99(10H, m), 3.21~3.25(3H, m),  
4.35~4.42(2H, m), 5.13(1H, d), 6.33~6.37(1H, m), 6.54(1H, d), 6.81(1H, m),  
6.99~7.10(4H, m), 7.25~7.27(2H, m), 8.82(1H, s), 12.90(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 579(MH<sup>+</sup>)

$[\text{R}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}] : 3370, 2934, 1724, 1647, 1597, 1551, 1496, 1153$

$[\alpha]_{\text{D}^{25}} (\text{C}=0.8, \text{CHCl}_3) : -60.1^\circ$

#### 実施例 126

(-) - 3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 2 - テノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

#### 工程 1

(-) - 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ( 2 - テノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ( 2 - テノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 7.98 g をエタノール 100 ml に溶解し、加熱還流下 (+) - ジベンゾイル酒石酸 3.96 g を加え、5 分間加熱還流した後一晩放冷し、析出晶を濾取し、(+)-ジベンゾイル酒石酸塩を得た。融点：184~185°C

得られた (+)-ジベンゾイル酒石酸塩を飽和重曹水に懸濁し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、無色アモルファスの標記化合物 2.23 g を得た。

光学純度：98% ee (液体クロマトグラフィーで測定)

$[\alpha]_{\text{D}^{25}} (\text{C}=1.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2) : -39.1^\circ$

#### 工程 2

1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 2 - テノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - tert-ブトキシカルボニルフェニル ) ウレアの製造

3-アミノ安息香酸 tert-ブチル 1.09 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 0.61 g を加えた。次いで氷冷下 15 分かけてト

リエチルアミン 2. 12 g を滴下し、1 時間攪拌した。

この液に 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 23 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に 1 N 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し標記化合物 3. 35 g を無色アモルファスとして得た。収率 100%。

### 工程 3

(-) - 3 - [3 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレア 3. 35 g をトリフルオロ酢酸 30 ml に溶解し室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にヘキサンを加え粉碎し、濾取することにより、無色粉末の標記化合物 3. 04 g を得た。収率 99%。

光学純度 : 97.8% ee (液体クロマトグラフィーで測定)

$[\alpha]_D (C=1.017, CHCl_3) : -59.6^\circ$

### 実施例 127

(-) - 3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の各種塩の製造

(1) (+) - フェネチルアミン塩の製造

(-) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸 3 0 0 mg をメタノール 3 ml に溶解し、(+) -  $\alpha$  - フェネチルアミン 7 1 mg を加え、加熱還流した後、攪拌下放冷した。

析出晶を濾取し、減圧下乾燥することにより、無色結晶の標記塩 8 6 mg を得た。

融点 : 176 ~ 177°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  :

1. 17 (9H, s), 1. 34 (3H, d), 3. 46 (3H, br), 3. 98 ~ 4. 04 (1H, m), 4. 14 (1H, q),

4. 56 ~ 4. 61 (1H, m), 4. 76 (1H, d), 5. 11 (1H, d), 6. 79 ~ 6. 87 (4H, m),

7. 13 ~ 7. 54 (15H, m), 7. 90 (1H, s), 9. 15 (1H, s)

#### (2) ベンジルアミン塩の製造

フリー体 1 0 0 mg をアセトニトリル 1 ml に溶かし、ベンジルアミン 2 1 mg を加え加熱還流した。攪拌下放冷し析出晶を濾取乾燥し、無色結晶のベンジルアミン塩 9 1 mg を得た。

融点 : 161 ~ 163°C

#### (3) 4 - メチルベンジルアミン塩の製造

フリー体 1 0 0 mg をアセトニトリル 1 ml に溶かし、4 - メチルベンジルアミン 2 4 mg を加え加熱還流した。放冷後析出晶を濾取乾燥し、無色結晶の標記塩 9 2 mg を得た。

融点 : 172 ~ 174°C

#### 実施例 1 2 8

(-) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸・(-) -  $\alpha$  - フェネチルアミン塩の製造

フリー体 3 0 0 mg をアセトニトリル 2 ml に溶かし、加熱下 (-) -  $\alpha$  - フェネ

チルアミン 69 mg を加え、5 分間加熱還流した。この液を放冷し、析出晶を濾取乾燥し無色結晶の標記化合物 327 mg を得た。

融点：169～171℃

#### 実施例 129

(-) - 3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 2 - テノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・ (+) -  $\alpha$  - フェネチルアミン塩の製造

フリー体 10 mg をアセトニトリル 1 ml に溶かし、 (+) -  $\alpha$  - フェネチルアミンを加え、室温で攪拌した。析出晶を濾取し、乾燥して無色結晶の標記化合物 8.7 mg を得た。

融点：178～181℃

#### 実施例 130

(+) - 3 - [ 3 - [ 1 - ( 2 - テノイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 3, 3 - ジメチルブタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸・ (+) -  $\alpha$  - フェネチルアミン塩の製造

フリー体 10 mg をアセトニトリル 1 ml に溶かし、 (+) -  $\alpha$  - フェネチルアミン 2 mg を加え室温で攪拌した。析出晶を濾取し、乾燥し、無色結晶の標記化合物 8.0 mg を得た。

融点：156～160℃

#### 実施例 131

3 - [ 3 - [ 1 - ( N - メチル - N - フェニルカルバモイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

工程 1

1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム222mgの乾燥テトラヒドロフラン30ml懸濁液中に、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.0gを加え、室温で30分攪拌した。次いで2-ブromo-(N-メチル-N-フェニル)アセトアミド951mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷水50mlを加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物1.13gを得た。収率80.2%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.03~1.68(8H, m), 1.38(9H, s), 1.74~1.85(1H, m), 1.94~2.09(1H, m),  
 3.03~3.16(1H, m), 3.21(1H, dd), 3.35(3H, s), 3.55~3.70(2H, m), 4.42(1H, dt),  
 4.66(1H, d), 5.61(1H, d), 6.96~7.05(1H, m), 7.07~7.19(2H, m),  
 7.26~7.48(6H, m)

## 工程2

1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.13gをエタノール20mlに溶解し、4N塩酸-ジオキサン溶液10mlを加え50°Cで30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を無



水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより標記化合物 907 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.03~1.40(4H, m), 1.45~1.70(6H, m), 1.73~1.85(1H, m),  
 1.93~2.05(1H, m), 3.03~3.22(2H, m), 3.33~3.43(1H, m), 3.36(3H, s),  
 3.50~3.62(2H, m), 4.76(1H, d), 6.98~7.07(1H, m), 7.10~7.17(2H, m),  
 7.25~7.49(6H, m)

### 工程 3

1 - [1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造  
 3 - アミノ安息香酸エチル 406 mg を乾燥テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、氷冷下でトリホスゲン 243 mg を加え、次いでトリエチルアミン 0.21 ml を 3 分おきに 5 回加えた後、氷冷下で 1 時間攪拌した。この液に、1 - (N-メチル - N-フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 907 mg の乾燥テトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、室温に戻して 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 50 ml を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 3) で精製し、さらにイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより標記化合物 1.10 g を得た。  
 収率 82.5%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 80^\circ\text{C}) \delta$  :

1.03~1.35(4H, m), 1.30(3H, t), 1.40~1.60(4H, m), 1.65~1.77(1H, m),  
 1.88~2.00(1H, m), 3.10~3.45(6H, m), 3.75~3.90(1H, m),  
 4.22~4.55(2H, m), 4.28(2H, q), 6.58(1H, d), 7.09~7.18(1H, m).

7.22~7.55(1H, m), 8.03(1H, t), 9.09(1H, s)

#### 工程 4

3 - [3 - [1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

1 - [1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレア 1.0 g をメタノール 50 ml とテトラヒドロフラン 25 ml の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 35.0 mg の水溶液 25 ml を加え、30 分加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸を加え酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣にイソプロピルエーテルを加え粉碎し濾取することにより標記化合物 90.4 mg を得た。収率 95.0%。

融点 : 244~248°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) δ :

1.05~1.79(9H, m), 1.87~1.98(1H, m), 3.10~3.25(2H, m), 3.42(1H, dd),  
3.87(1H, d), 4.36(1H, dt), 4.55(1H, d), 6.46(1H, d), 7.05~7.15(1H, m),  
7.20~7.54(12H, m), 7.95(1H, t), 8.86(1H, s)

MS(FAB)m/z : 570(MH<sup>+</sup>) 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3325, 2932, 1686, 1653, 1595, 1559, 1497, 1242, 758

#### 実施例 132

3 - [3 - [1 - (N-tert-ブチル) カルバモイルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

1 - (N-tert-ブチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.0 g をトルエン 25 ml に懸濁し、N-tert-ブチル-2-ブロモアセトアミド 1.14 g、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 15 ml、テトラ n-ブチルアンモニウムブロミド 90 mg を順次加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え分液し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した後、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にエーテルを加え粉砕し濾取することにより、標記化合物 1.09 g を得た。収率 83.0%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

- 1.10~1.90(9H, m), 1.31(9H, s), 1.40(9H, s), 2.00~2.10(1H, m),
- 3.10~3.22(1H, m), 3.29(1H, dd), 3.48~3.57(1H, m), 4.20(1H, d),
- 4.31~4.42 (1H, m), 4.45(1H, d), 5.41(1H, d), 6.11(1H, brs),
- 7.05~7.13(1H, m), 7.17~7.25(3H, m)

## 工程 2

1 - (N-tert-ブチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 131 の工程 2 において、1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (N-tert-ブチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 10~1.90(11H, m), 1.30(9H, s), 2.01~2.13(1H, m), 3.08~3.21(1H, m),  
3.24(1H, dd), 3.38(1H, dd), 3.51(1H, dd), 4.30(1H, d), 4.39(1H, d),  
6.10(1H, brs), 7.05~7.13(1H, m), 7.17~7.30(3H, m)

### 工程 3

1 - [1 - (N-tert-ブチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 131 の工程 3 において、1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (N-tert-ブチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 10~1.80(21H, m), 1.88~2.00(1H, m), 3.17~3.44(3H, m), 3.75(1H, d),  
4.28(2H, q), 4.22~4.39(1H, m), 4.64(1H, d), 6.64(1H, d), 7.10~7.18(1H, m),  
7.23~7.38(4H, m), 7.46~7.56(3H, m), 8.04(1H, t), 9.12(1H, s)

### 工程 4

3 - [3 - [1 - (N-tert-ブチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 131 の工程 4 において、1 - [1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3-エトキシカ

ルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(N-tert-ブチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 230~234°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.10~1.80(18H, m), 1.88~2.00(1H, m), 3.15~3.45(3H, m), 3.75(1H, d),  
4.27~4.40(1H, m), 4.63(1H, d), 6.69(1H, d), 7.08~7.18(1H, m),  
7.21~7.35(4H, m), 7.42~7.58(3H, m), 7.99(1H, t), 9.20(1H, s),  
12.60~13.00(1H, br)

MS(FAB)m/z: 536(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3316, 2932, 1686, 1655, 1551, 756

### 実施例 133

3-[3-[1-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 131 の工程 1 において、2-ブロモ-(N-メチル-N-フェニル)アセトアミドの代わりに3-ブロモアセチル-2,5-ジメチルチオフェンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ:

1.17~1.88(9H, m), 1.39(9H, s), 1.96~2.08(1H, m), 2.41(3H, s), 2.71(3H, s),  
3.12~3.25(1H, m), 3.29(1H, dd), 3.57~3.70(1H, m), 4.39(1H, d),

4. 45~4.54(1H, m), 5. 37(1H, d), 5. 56~5. 64(1H, m), 6. 94~7. 18(5H, m)

## 工程 2

1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 131 の工程 2 において、1 - (N - メチル - N - フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 10~2. 15(12H, m), 2. 41(3H, s), 2. 72(3H, s), 3. 12~3. 33(2H, m),  
3. 39~3. 47(1H, m), 3. 61~3. 72(1H, m), 4. 32(1H, d), 5. 48(1H, d),  
6. 92~7. 22(5H, m)

## 工程 3

1 - [1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 131 の工程 3 において、1 - (N - メチル - N - フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピ

ンを用い、また3-アミノ安息香酸エチルの代わりに3-アミノ安息香酸tert-ブチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 02~1.86(18H, m), 1.94~2.06(1H, m), 2.35(3H, s), 2.65(3H, s),  
 3.11~3.23(1H, m), 3.38(1H, dd), 3.67(1H, dd), 4.49(1H, d), 4.78(1H, dt),  
 5.38(1H, d), 6.23(1H, d), 6.93~7.37(7H, m), 7.53~7.62(1H, m),  
 7.65~7.72(1H, m), 7.80(1H, dt)

#### 工程 4

3 - [ 3 - [ 1 - ( 2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル ) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

1 - [ 1 - ( 2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル ) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル ) ウレア 450 mg の乾燥塩化メチレン 10 ml 溶液中に、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え結晶を濾取することにより、標記化合物 202 mg を得た。

融点 : 226~229°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 10~1.83(9H, m), 1.94~2.05(1H, m), 2.39(3H, s), 2.62(3H, s),  
 3.15~3.38(2H, m), 3.44(1H, dd), 4.44(1H, dt), 4.67(1H, d), 5.32(1H, d),  
 6.61(1H, d), 7.07~7.12(2H, m), 7.22~7.37(4H, m), 7.49(2H, tq),  
 7.99(1H, t), 9.04(1H, s), 12.70~13.00(1H, br)

MS(FAB)m/z : 575(MH<sup>+</sup>), 154(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3337, 2934, 1692, 1670, 1661, 1557, 1238, 760

実施例 134

2-メトキシ-5-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェニル)ウレアの製造

実施例 131 の工程 3 において、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンをまた 3-アミノ安息香酸エチルの代わりに 5-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1.18(9H, s), 1.10~1.82(9H, m), 1.93~2.05(1H, m), 3.13~3.50(3H, m),  
3.74(3H, s), 3.75(3H, s), 4.30~4.45(2H, m), 5.11(1H, d), 6.49(1H, d),  
6.97~7.13(3H, m), 7.20~7.30(2H, m), 7.38(1H, dd), 7.69(1H, d), 8.79(1H, s)

#### 工程 2

2-メトキシ-5-[3-[1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例 131 の工程 4 において、1-[1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-エトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに 1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-



2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 207~209°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 18(9H, s), 1. 10~1. 82(9H, m), 1. 93~2. 05(1H, m), 3. 15~3. 45(3H, m),  
3. 74(3H, s), 4. 30~4. 45(2H, m), 5. 12(1H, d), 6. 48(1H, d), 6. 95~7. 03(2H, m),  
7. 05~7. 13(1H, m), 7. 20~7. 30(2H, m), 7. 39(1H, dd), 7. 63(1H, d),  
8. 76(1H, s), 12. 30~12. 70(1H, br)

MS(FAB)m/z: 551(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3386, 3340, 3289, 2934, 1742, 1686, 1661, 1553, 1497, 1221

#### 実施例 135

3-[3-[1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3, 3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3, 3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 109の工程 2において、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりに2-ブロモアセチルチオフェンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ:

0. 96(9H, s), 1. 39(9H, s), 1. 95~2. 10(2H, m), 2. 37(3H, s), 3. 80(1H, dd),  
4. 42~4. 62(2H, m), 4. 68(1H, d), 5. 38(1H, d), 5. 48(1H, d), 7. 03~7. 15(3H, m),  
7. 19(1H, dd), 7. 73(1H, dd), 7. 82(1H, dd)

## 工程 2

1 - (2-テノイル)メチル-2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 131 の工程 2 において、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.95(9H, s), 1.53~1.72(2H, m), 1.94~2.08(2H, m), 2.38(3H, s),  
3.58~3.80(2H, m), 4.48(1H, t), 4.51(1H, d), 5.54(1H, d), 7.03~7.13(3H, m),  
7.20(1H, dd), 7.74(1H, dd), 7.84(1H, dd)

## 工程 3

1 - [1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 126 の工程 2 において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(2-テノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.96(9H, s), 1.56(9H, s), 1.98~2.13(2H, m), 2.37(3H, s), 3.87(1H, dd),  
 4.61(1H, t), 4.74(1H, d), 4.84(1H, dt), 5.37(1H, d), 6.15(1H, d),  
 7.07~7.16(4H, m), 7.22~7.34(2H, m), 7.58~7.71(3H, m),  
 7.75~7.82(2H, m)

#### 工程 4

3 - [3 - (1 - (2 - テノイル) メチル - 2 - オキソ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 133 の工程 4 において、1 - [1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに 1 - [1 - (2 - テノイル) メチル - 2 - オキソ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 247~249°C(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

0.95(9H, s), 1.93(1H, d), 2.05(1H, d), 2.38(3H, s), 3.52~3.60(1H, m),  
 4.41~4.60(2H, m), 5.20(1H, d), 5.41(1H, d), 6.71(1H, d), 7.20~7.38(5H, m),  
 7.45~7.55(2H, m), 8.02(1H, t), 8.08(1H, dd), 8.13(1H, dd), 9.00(1H, s),  
 12.80(1H, br)

MS(FAB)m/z : 577(MH<sup>+</sup>), 145(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3392, 1702, 1649, 1632, 1561, 1233, 760

実施例 136

2-メチル-5-[3-[1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-[1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例 131 の工程 3 において、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンを、また3-アミノ安息香酸エチルの代わりに5-アミノ-2-メチル安息香酸tert-ブチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

0.94(9H, s), 1.52(9H, s), 1.92(1H, d), 2.04(1H, d), 2.37(3H, s), 2.37(3H, s),  
3.50~3.58(1H, m), 4.38~4.55(2H, m), 5.18(1H, d), 5.41(1H, d), 6.64(1H, d),  
7.12(1H, d), 7.20~7.40(5H, m), 7.72(1H, d), 8.08(1H, dd), 8.13(1H, dd),  
8.88(1H, s)

#### 工程 2

2-メチル-5-[3-(1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例 133 の工程 4 において、1-[1-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,

5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3, 3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 241~242°C(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ :

0.95(9H, s), 1.92(1H, d), 2.04(1H, d), 2.37(3H, s), 2.41(3H, s),  
 3.50~3.58(1H, m), 4.40~4.58(2H, m), 5.19(1H, d), 5.40(1H, d),  
 6.64(1H, d), 7.13(1H, d), 7.20~7.40(5H, m), 7.87(1H, d), 8.08(1H, dd),  
 8.13(1H, dd), 8.86(1H, s), 12.70(1H, brs)

MS(FAB)m/z: 591(MH<sup>+</sup>), 136(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3364, 3291, 1719, 1682, 1657, 1242, 737

### 実施例 137

2-メチル-5-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2, 2-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2, 2-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.0 gを1, 2-ジクロロエタン 20 mlに懸濁し、2, 2-ジメチルブタン酸クロリド 538 mg及びピリジン 0.33 mlを加え、2時間加熱還流した。反応液に塩化メチレンを加え希釈

し、水、飽和重曹水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をエーテルで洗浄することにより、標記化合物 1. 20 g を得た。収率 89.8%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.81(3H, t), 0.84(3H, s), 0.91(3H, s), 1.18~1.28(1H, m), 1.40(9H, s),

1.52~1.66(1H, m), 2.39(3H, s), 3.88(1H, dd), 4.30~4.53(2H, m),

5.39(1H, d), 6.95(1H, brs), 7.03~7.15(2H, m), 7.86(1H, s)

## 工程 2

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2, 2-ジメチルブタノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 2 において、2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5-ピバロイル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 2-オキソ - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2, 2-ジメチルブタノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

0.84(3H, t), 0.90(3H, s), 0.96(3H, s), 1.15~1.45(1H, m), 1.40(9H, s),

1.57~1.75(1H, m), 2.37(3H, s), 2.60(3H, s), 3.95(1H, dd), 4.25(1H, t),

4.39(1H, d), 4.49~4.62(1H, m), 5.46~5.55(1H, m), 5.55(1H, d),

7.02~7.14(3H, m), 7.25~7.37(2H, m), 7.41~7.49(1H, m),

7.73~7.80(1H, m)

## 工程 3

1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 3-アミノ - 5 - (2, 2-ジメチルブタノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 の工程 3 において、1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ピバロイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2, 2-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.83(3H, t), 0.87(3H, s), 0.97(3H, s), 1.20~1.35(1H, m), 1.58~1.75(3H, m),  
2.37(3H, s), 2.59(3H, s), 3.61~3.81(2H, m), 4.25(1H, t), 4.33(1H, d),  
5.67(1H, d), 7.00(1H; brs), 7.05~7.14(2H, m), 7.28~7.37(2H, m),  
7.42~7.50(1H, m), 7.76~7.82(1H, m)

#### 工程 4

1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2, 2-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例 131 の工程 3 において、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(2, 2-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを、また3-アミノ安息香酸エチルの代わりに5-アミノ-2-メチル安息香酸tert-ブチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

0.86(3H, t), 0.93(3H, s), 0.94(3H, s), 1.22~1.37(1H, m), 1.56(9H, s),  
1.52~1.71(1H, m), 2.37(3H, s), 2.46(3H, s), 2.52(3H, s), 3.98(1H, dd).

4. 34(1H, t), 4. 38(1H, d), 4. 82(1H, dt), 5. 52(1H, d), 6. 03(1H, d),  
6. 98~7. 32(7H, m), 7. 37~7. 46(2H, m), 7. 60~7. 72(2H, m)

### 工程 5

2-メチル-5-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2, 2-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例 133 の工程 4 において、1-[1-(2, 5-ジメチルチオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-5-(2, 2-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 234~236 °C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0. 77(3H, t), 0. 82(3H, s), 0. 88(3H, s), 1. 15~1. 35(1H, m), 1. 50~1. 70(1H, m),  
2. 39(3H, s), 2. 40(3H, s), 2. 45(3H, s), 3. 68(1H, dd), 4. 24(1H, t),  
4. 52(1H, ddd), 4. 89(1H, d), 5. 41(1H, d), 6. 66(1H, d), 7. 10~7. 42(7H, m),  
7. 46~7. 55(1H, m), 7. 87(1H, d), 7. 98(1H, d), 8. 87(1H, s), 12. 70(1H, br)

MS(FAB)m/z : 599(MH<sup>+</sup>), 119(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3413, 3343, 2967, 1719, 1692, 1655, 1632, 1545, 752

### 実施例 138

3-[3-[1-(2, 5-ジメチルチオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-(3, 3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]



## 安息香酸の製造

## 工程 1

1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 109 の工程 2 において、2 - ブロモ - 2' - メチルアセトフェノンの代わりに 3 - ブロモアセチル - 2, 5 - ジメチルチオフェンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta :$

0.96(9H, s), 1.39(9H, s), 2.00(1H, d), 2.09(1H, d), 2.36(3H, s), 2.43(3H, s),

2.70(3H, s), 3.81(1H, dd), 4.40~4.62(3H, m), 5.21(1H, d), 5.50(1H, d),

6.98~7.13(4H, m)

## 工程 2

1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 131 の工程 2 において、1 - (N - メチル - N - フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC l}_3) \delta :$

0.95(9H, s), 1.63(2H, s), 1.97(1H, d), 2.06(1H, d), 2.36(3H, s), 2.44(3H, s),

2. 72(3H, s), 3. 58~3. 80(2H, m), 4. 37(1H, d), 4. 47(1H, t), 5. 38(1H, d),  
6. 97(1H, brs), 7. 02~7. 13(3H, m)

### 工程 3

1 - [1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 2 6 の工程 2 において、1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (2 - テノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0. 97(9H, s), 1. 56(9H, s), 2. 04(1H, d), 2. 15(1H, d), 2. 37(3H, s), 2. 39(3H, s),  
2. 64(3H, s), 3. 83(1H, dd), 4. 59(1H, t), 4. 62(1H, d), 4. 85(1H, ddd),  
5. 24(1H, d), 6. 15(1H, d), 7. 01(2H, s), 7. 07~7. 15(3H, m),  
7. 19~7. 28(1H, m), 7. 60(1H, dd), 7. 77(1H, t)

### 工程 4

3 - [3 - [1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 1 3 3 の工程 4 において、1 - [1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 -

tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 231~233°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.95(9H, s), 1.97~2.11(2H, m), 2.37(3H, s), 2.41(3H, s), 2.59(3H, s),  
3.52~3.60(1H, m), 4.40~4.60(2H, m), 5.05(1H, d), 5.21(1H, d), 6.70(1H, d),  
7.18~7.37(5H, m), 7.46~7.55(2H, m), 8.02(1H, t), 9.02(1H, s),  
12.80(1H, br)

MS(FAB)m/z: 605(MH<sup>+</sup>), 139(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3420, 3333, 2955, 1688, 1653, 1555, 754

### 実施例 139

2-メチル-5-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-[1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 95の工程 3において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに5-アミノ-2-メチル安息香酸tert-ブチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.17(9H, s), 1.52(9H, s), 2.33(3H, s), 2.37(3H, s), 3.51~3.63(1H, m),

3. 96(1H, dd), 4. 57(1H, ddd), 4. 72(1H, d), 5. 08(1H, d), 6. 63(1H, d),  
 6. 73~6. 87(3H, m), 7. 00~7. 24(6H, m), 7. 38(1H, dd), 7. 74(1H, d),  
 8. 97(1H, s)

## 工程 2

2-メチル-5-[3-[1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例 133 の工程 4 において、1-[1-(2, 5-ジメチルチオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点：248~250°C(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 17(9H, s), 2. 33(3H, s), 2. 41(3H, s), 3. 57(1H, dd), 3. 96(1H, dd),  
 4. 57(1H, ddd), 4. 72(1H, d), 5. 08(1H, d), 6. 65(1H, d), 6. 73~6. 87(3H, m),  
 7. 00~7. 24(6H, m), 7. 38(1H, dd), 7. 87(1H, d), 9. 97(1H, s),  
 12. 50~12. 90(1H, br)

MS(FAB)m/z : 543(MH<sup>+</sup>), 154(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3364, 3305, 2967, 1725, 1686, 1647, 1532, 1267, 760, 695

## 実施例 140

(+) - 3 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 3, 3 - ジメチルブタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1,

## 5-ベンゾジアゼピン-3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

(+) - 1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル) - 8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

(±) - 1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル) - 8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 10.0 g を酢酸エチル 150 ml に溶解し、(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸・一水和物 8.92 g の酢酸エチル 100 ml 溶液を加え、室温で一夜攪拌した。析出結晶を濾取し、飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、微黄色アモルファスの標記化合物 4.44 g を得た。

光学純度：95% ee 以上 (Mosher法)

$[\alpha]_{D^{27}} (C=1.03, CHCl_3) : +75.5^\circ$

## 工程 2

(+) - 1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル) - 8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

イソフタル酸ベンジルエステル 5.38 g の無水ジオキササン 50 ml 溶液にジフェニルホスホリルアジド 6.60 g 及びトリエチルアミン 3.75 ml を加え、内温 60°C で 30 分攪拌し、次いで内温 80°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、(+)-1-(2-トルオイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 3.0 g の無水ジオキササン 50 ml 溶液を加え、室温で 15 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルム 200 ml を加

え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル NH-DM1020（富士シリシア社製）、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、標記化合物 4.08 g を得た。収率 85.2%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ :

0.96(9H, s), 2.04(1H, d), 2.17(1H, d), 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 3.84(1H, dd),  
4.61(1H, t), 4.67(1H, d), 4.87(1H, dt), 5.32(1H, d), 6.36(1H, d), 7.02(1H, s),  
7.11(2H, s), 7.17~7.45(9H, m), 7.49(1H, s), 7.60~7.72(3H, m),  
7.88~7.93(1H, m)

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> (C=1.034, CHC<sub>l</sub><sub>3</sub>) : +34.8°

### 工程 3

(+) - 3 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (3, 3-ジメチルブタノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] ウレイド] 安息香酸の製造

(+) - 1 - [1 - (2-トルオイルメチル) - 2-オキソ - 5 - (3, 3-ジメチルブタノイル) - 8-メチル - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 2H - 1, 5-ベンゾジアゼピン - 3-イル] - 3 - (3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレア 4.0 g をエタノール 50 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 400 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間 30 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝2.0：1）で精製し、さらにイソプロピルエーテルを加え粉砕し濾取することにより標記化合物 2.82 g を得た。収率 81.5%。

融点：174~179°C(発泡)

光学純度：97.6% ee（液体クロマトグラフィーにより測定）

MS(FAB)m/z : 585(MH<sup>+</sup>), 133(base)

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> (C=1.054, CHC<sub>l</sub><sub>3</sub>) : +45.2°

## 実施例 141

(+) - 2 - メチル - 5 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 3, 3 - ジメチルブタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造  
工程 1

(+) - 1 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 3, 3 - ジメチルブタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - メチルフェニル ) ウレアの製造

実施例 109 の工程 4 において、1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ( 3, 3 - ジメチルブタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに (+) - 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - ( 3, 3 - ジメチルブタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを、また 3 - アミノ安息香酸エチルの代わりに 5 - アミノ - 2 - メチル安息香酸 tert - ブチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

0.96(9H, s), 1.56(9H, s), 2.03(1H, d), 2.15(1H, d), 2.38(3H, s), 2.47(3H, s),

2.49(3H, s), 3.85(1H, dd), 4.57(1H, t), 4.70(1H, d), 4.85(1H, ddd),

5.29(1H, d), 6.05(1H, d), 7.00~7.13(5H, m), 7.20~7.30(2H, m),

7.37~7.45(2H, m), 7.62(1H, d), 7.69(1H, d)

$[\alpha]_D$  (C=1.043, CHC  $\ell_3$ ) : +28.1°

## 工程 2

(+) - 2 - メチル - 5 - [ 1 - ( 2 - トルオイルメチル ) - 2 - オキソ - 5 - ( 3, 3 - ジメチルブタノイル ) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

実施例 1 3 3 の工程 4 において、1 - [1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに (+) - 1 - [1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - メチルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、アモルファスの標記化合物を得た。

光学純度 : 98.6% ee (液体クロマトグラフィーにより測定)

MS(FAB)m/z : 599(MH<sup>+</sup>), 119(base)

[ $\alpha$ ] D (C=1.01, MeOH) : +39.6°

#### 実施例 1 4 2

(+) - 3 - [3 - [1 - (2 - テノイル) メチル - 2 - オキソ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

(+) - 1 - (2 - テノイル) メチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1 4 0 の工程 1 において、(±) - 1 - (2 - トルオイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに (±) - 1 - (2 - テノイル) メチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

光学純度 : 95% ee 以上 (標記化合物を Mosher エステル体に誘導し、<sup>1</sup>H-NMR で



## 測定)

$[\alpha]_D$  (C=1.02, CHCl<sub>3</sub>) : +106.6°

## 工程 2

(+) - 1 - [1 - (2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

(+) - 1 - (2-テノイル)メチル-2-オキソ-3-アミノ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンを用い、実施例135の工程3と同様に操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_D$  (C=1.06, CHCl<sub>3</sub>) : +58.3°

## 工程 3

(+) - 3 - [3 - [1 - (2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

(+) - 1 - [1 - (2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-(3,3-ジメチルブタノイル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアを用い、実施例135の工程4と同様に操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 170~180°C(発泡)

光学純度 : 99.5%ee (液体クロマトグラフィーにより測定)

MS(FAB)m/z : 577(MH<sup>+</sup>), 154(base)

$[\alpha]_D$  (C=1.07, CHCl<sub>3</sub>) : +65.40°

## 実施例 1 4 3

(R) - (-) - 3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

#### 工程 1

(R) - (-) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - ニトロフェニルアミノ) プロピオン酸の製造

2 - フルオロニトロベンゼン 3.45 g の N, N - ジメチルホルムアミド 60 ml 溶液に (R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - アミノプロピオン酸 5 g 及び炭酸カリウム 6.77 g を加え、70 °C で一夜攪拌した。放冷後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層に 1 N 塩酸を加え pH 3 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に n - ヘキサンを加え結晶化させ濾取し、標記化合物 7.9 g を得た。収率 99 %。

$[\alpha]_{D^{25}} (C=1.00, CHCl_3) : -145^\circ$

#### 工程 2

(R) - (+) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(R) - (-) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - ニトロフェニルアミノ) プロピオン酸 7.6 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に 10 % パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して、(R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - アミノフェニルアミノ) プロピオン酸を得た。これをトルエン 100 ml に溶解し、一夜加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標記化合物 5.16 g を得た。収率 80 %。

$[\alpha]_{D^{25}} (C=1.01, CHCl_3) : +7.21^\circ$

光学純度：98% ee (液体クロマトグラフィーで測定)

### 工程 3

(3R) - (-) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

(R) - (+) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 6.08 g の乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に 3-ブロモシクロヘキセン 7.06 g、及び炭酸水素ナトリウム 3.68 g を加え、50°C で 1 時間攪拌した。放冷後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製し、標記化合物 7.84 g を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.00, CHCl<sub>3</sub>) : -179°

### 工程 4

(R) - (-) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 1.18 の工程 1 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに (3R) - (-) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.02, CHCl<sub>3</sub>) : -188°

### 工程 5

(R) - (-) - 2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4,

## 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

(R) - (-) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 5.11 gのエタノール 15 ml 溶液に、4 N塩酸-ジオキサン溶液 10 ml を加え 50°C で 1 時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣の結晶にジイソプロピルエーテルを加えて洗浄し濾取した。これをエタノールとジイソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶し、標記化合物 2.1 g を得た。

融点：180~182°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

1.06~2.07(12H, m), 3.17~3.32(2H, m), 3.49~3.62(2H, m),

6.90~6.99(2H, m), 7.09~7.18(2H, m), 7.45(1H, s)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (C=1.04, CHCℓ<sub>3</sub>) : -163°

光学純度 99% ee 以上 (液体クロマトグラフィーで測定)

## 工程 6

(R) - (-) - 1 - (2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3-アミノ安息香酸 tert-ブチル 3.13 g の乾燥テトラヒドロフラン 200 ml 溶液に氷冷下トリホスゲン 1.8 g を加え、次にトリエチルアミン 7.25 ml を 1.45 ml ずつ 5 回に分けて 15 分かけて加えた。室温で 5 分攪拌した後、(R) - (-) - 2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 4 g を氷冷下加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残留物に氷水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、

溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶を濾取し、標記化合物 7. 38 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1.10~2.03(19H, m), 3.18~3.36(2H, m), 3.53(1H, dd), 4.27~4.36(1H, m),  
6.59(1H, d), 6.97~7.03(2H, m), 7.10~7.22(2H, m), 7.32(1H, t),  
7.41~7.47(1H, m), 7.52~7.58(1H, m), 7.92(1H, t), 9.08(1H, s),  
9.85(1H, s)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} (\text{C}=0.91, \text{MeOH}) : -148^\circ$

#### 工程 7

(R) - (-) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

(R) - (-) - 1 - (2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレア 7. 18 g のジメチルスルホキシド 100 ml 溶液にプロモメチルtert-ブチルケトン 2. 95 g、ヨウ化カリウム 125 mg、テトラn-ブチルアンモニウムブロミド 145 mg、炭酸カリウム 2. 07 g を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）で精製し、標記化合物 8. 22 g を得た。収率 95%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.00~2.04(28H, m), 3.16~3.28(1H, m), 3.89(1H, dd), 3.64(1H, dd),  
4.28(1H, d), 4.67~4.78(1H, m), 5.14(1H, d), 6.33(1H, d), 6.97~7.06(2H, m),  
7.14~7.27(4H, m), 7.50~7.59(2H, m), 7.81(1H, t)

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.05, CHCl<sub>3</sub>) : -63.0°

#### 工程 8

(R) - (-) - 3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] 安息香酸の製造

(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - (3 - tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレア 8 g の塩化メチレン 40 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 40 ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテル : エタノール = 15 : 1 の混合溶媒 32 ml を加えて結晶化させ、濾取し、標記化合物 6.35 g を得た。収率 88%。

融点 : 159~161°C

MS(FAB)m/z : 521(MH<sup>+</sup>), 543(M+Na)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3370, 2932, 2855, 1727, 1644, 1561, 1497

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.01, CHCl<sub>3</sub>) : -148°

光学純度 99.0% ee 以上 (液体クロマトグラフィーで測定)

#### 実施例 144

1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3-フェニルウレアの製造

#### 工程 1

1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 300 mg の乾燥テトラヒドロフラン 10 ml 溶液中に、イソシアン酸フェニル 110 mg を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノール

ルを加えて結晶化させ濾取することにより、標記化合物 336 mg を得た。収率 83.9%。

融点：247~251°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.18(9H, s), 1.10~1.82(9H, m), 1.93~2.05(1H, m), 3.15~3.47(3H, m),  
4.31~4.45(1H, m), 4.39(1H, d), 5.13(1H, d), 6.57(1H, d), 6.84~6.92(1H, m),  
6.98~7.03(1H, m), 7.09(1H, ddd), 7.17~7.35(6H, m), 8.81(1H, s)

MS(FAB)m/z : 477(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3378, 2936, 1717, 1684, 1657, 1597, 1547, 1499, 1219, 752, 691

#### 実施例 145

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(1-ナフチル)ウレアの製造

実施例 144 において、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸 1-ナフチルを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点：200~203°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.19(9H, s), 1.10~1.83(9H, m), 1.93~2.07(1H, m), 3.15~3.54(3H, m),  
4.40(1H, d), 4.39~4.51(1H, m), 5.16(1H, d), 6.99~7.14(2H, m),  
7.17~7.32(3H, m), 7.38(1H, t), 7.47~7.58(3H, m), 7.84~7.97(2H, m),  
8.08~8.17(1H, m), 8.87(1H, s)

MS(FAB)m/z : 527(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3389, 3343, 2936, 1717, 1667, 1545, 1499, 1215, 1080, 764

#### 実施例 146

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)

## - 3 - (3-クロロフェニル)ウレアの製造

実施例 144 において、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸 *m*-クロロフェニルを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点：245～248°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.18(9H, s), 1.12～1.82(9H, m), 1.93～2.05(1H, m), 3.15～3.50(3H, m),  
4.30～4.45(1H, m), 4.39(1H, d), 5.12(1H, d), 6.65(1H, d), 6.90～7.04(2H, m),  
7.06～7.14(2H, m), 7.18～7.32(3H, m), 7.58(1H, t), 9.47(1H, s)

MS(FAB)m/z : 511(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3368, 2936, 1721, 1686, 1657, 1595, 1545, 1233, 860, 681

## 実施例 147

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)  
- 3 - (4-クロロフェニル)ウレアの製造

実施例 144 において、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸 *p*-クロロフェニルを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点：258～260°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.18(9H, s), 1.10～1.82(9H, m), 1.92～2.05(1H, m), 3.15～3.46(3H, m),  
4.30～4.44(1H, m), 4.39(1H, d), 5.12(1H, d), 6.60(1H, d), 6.98～7.03(1H, m),  
7.09(1H, ddd), 7.20～7.38(6H, m), 8.96(1H, s)

MS(FAB)m/z : 511(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3355, 2932, 1719, 1688, 1655, 1597, 1536, 1495, 1233, 830, 766

## 実施例 148

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)



## - 3 - (4-フルオロフェニル)ウレアの製造

実施例 144 において、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸 p-フルオロフェニルを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点：236~238°C(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 18(9H, s), 1. 12~1. 82(9H, m), 1. 93~2. 05(1H, m), 3. 15~3. 46(3H, m),  
4. 30~4. 45(2H, m), 5. 13(1H, d), 6. 54(1H, d), 6. 98~7. 13(4H, m),  
7. 20~7. 37(4H, m), 8. 86(1H, s)

MS(FAB)m/z : 495(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3368, 2936, 1719, 1686, 1655, 1549, 1507, 1217, 833

## 実施例 149

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)  
- 3 - (4-プロモフェニル)ウレアの製造

実施例 144 において、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸 p-プロモフェニルを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点：264~266°C(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 18(9H, s), 1. 10~1. 82(9H, m), 1. 92~2. 05(1H, m), 3. 14~3. 47(3H, m),  
4. 30~4. 45(2H, m), 5. 12(1H, d), 6. 60(1H, d), 6. 97~7. 03(1H, m), 7. 09(1H, ddd),  
7. 20~7. 41(6H, m), 8. 96(1H, s)

MS(FAB)m/z : 555(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3366, 2932, 1719, 1686, 1655, 1534, 1491, 1247, 1076, 826

## 実施例 150

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)

## - 3 - (3-トリフルオロメチルフェニル)ウレアの製造

実施例 144 において、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸 3-トリフルオロメチルフェニルを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点：245～247°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 18(9H, s), 1. 10～1. 82(9H, m), 1. 93～2. 06(1H, m), 3. 15～3. 48(3H, m),  
4. 31～4. 47(2H, m), 5. 13(1H, d), 6. 70(1H, d), 6. 98～7. 04(1H, m), 7. 10(1H, ddd),  
7. 20～7. 32(3H, m), 7. 35～7. 49(2H, m), 7. 92(1H, s), 9. 21(1H, s)

MS(FAB)m/z : 545(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3341, 2934, 1719, 1684, 1655, 1549, 1337, 1127, 695

## 実施例 151

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)  
- 3 - (3-メトキシフェニル)ウレアの製造

実施例 131 の工程 3 において、1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを、また 3-アミノ安息香酸エチルの代わりに m-アニシジンを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点：234～235°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 18(9H, s), 1. 10～1. 82(9H, m), 1. 93～2. 05(1H, m), 3. 15～3. 46(3H, m),  
3. 67(3H, s), 4. 30～4. 44(2H, m), 5. 12(1H, d), 6. 47(1H, dd), 6. 55(1H, d),

6.72~6.79(1H, m), 6.97~7.14(4H, m), 7.21~7.32(2H, m), 8.82(1H, s)

MS(FAB)m/z : 507(MH<sup>+</sup>), 154(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3360, 2936, 1717, 1682, 1655, 1595, 1541, 1157, 864, 758

#### 実施例 1 5 2

1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ニトロフェニル)ウレアの製造

実施例 1 3 1 の工程 3 において、1 - (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを、また3-アミノ安息香酸エチルの代わりにm-ニトロアニリンを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点 : 248~250°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.18(9H, s), 1.08~1.82(9H, m), 1.94~2.06(1H, m), 3.13~3.37(2H, m),

3.40~3.50(1H, m), 4.31~4.46(2H, m), 5.13(1H, d), 6.74(1H, d),

6.98~7.06(1H, m), 7.11(1H, ddd), 7.21~7.32(2H, m), 7.45~7.57(2H, m),

7.75(1H, dt), 8.44(1H, t), 9.36(1H, s)

MS(FAB)m/z : 522(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3347, 1713, 1688, 1655, 1347, 1082

#### 実施例 1 5 3

1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-[3-(テトラゾール-5-イル)フェニル]ウレアの製造

実施例 1 3 1 の工程 3 において、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを、また3-アミノ安息香酸エチルの代わりに5-(3-アミノフェニル)テトラゾールを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点：224~226°C(発泡)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 18(9H, s), 1.10~1.82(9H, m), 1.93~2.06(1H, m), 3.15~3.53(3H, m),  
 4.34~4.47(2H, m), 5.13(1H, d), 6.68(1H, d), 6.98~7.05(1H, m),  
 7.10(1H, ddd), 7.21~7.32(2H, m), 7.38~7.49(3H, m), 7.51~7.58(1H, m),  
 8.13(1H, s), 9.10(1H, s)

MS(FAB)m/z : 545(MH<sup>+</sup>), 154(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3332, 2932, 1716, 1644, 1539, 1252, 1080, 739

#### 実施例 1 5 4

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ピリジル)ウレアの製造

実施例 1 3 1 の工程 3 において、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを、また3-アミノ安息香酸エチルの代わりに3-アミノピリジンを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点 : 239~241°C(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 18(9H, s), 1.93~2.04(9H, m), 3.15~3.48(3H, m), 4.31~4.45(2H, m),  
5.12(1H, d), 6.70(1H, d), 6.97~7.03(1H, m), 7.10(1H, ddd),  
7.20~7.31(3H, m), 7.79(1H, dq), 8.11(1H, dd), 8.46(1H, d), 9.01(1H, s)

MS(FAB)m/z : 478(MH<sup>+</sup>), 121(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3337, 2934, 1717, 1686, 1597, 1221, 758, 708

#### 実施例 155

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]フェニル酢酸の製造

#### 工程 1

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニルメチル)ウレアの製造

実施例 131の工程3において、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに3-アミノフェニル酢酸tert-ブチルを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 18(9H, s), 1.38(9H, s), 1.08~1.82(9H, m), 1.92~2.05(1H, m),  
3.15~3.48(5H, m), 4.31~4.45(2H, m), 5.12(1H, d), 6.56(1H, d), 6.76(1H, d),  
6.98~7.30(7H, m), 8.80(1H, s)

## 工程 2

3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] フェニル酢酸の製造

実施例 1 3 3 の工程 4 において、1 - [ 1 - ( 2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル ) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル ) ウレアの代わりに 1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルフェニル ) ウレアを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

融点 : 184 ~ 190 °C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 18(9H, s), 1. 12 ~ 1. 82(9H, m), 1. 93 ~ 2. 05(1H, m), 3. 13 ~ 3. 46(5H, m),  
4. 30 ~ 4. 45(2H, m), 5. 11(1H, d), 6. 55(1H, d), 6. 78(1H, d), 6. 98 ~ 7. 30(7H, m),  
8. 80(1H, s), 12. 2(1H, br)

MS(FAB)m/z : 535(MH<sup>+</sup>), 133(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3357, 2934, 1719, 1655, 1497, 1238, 760

## 実施例 1 5 6

3 - [ 3 - [ ( 3 R ) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 1 S ) - 2 - ピネン - 1 0 - イル ] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造

## 工程 1

( 3 R ) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [ ( 1 S ) - 2 - ピネン - 1 0 - イル ] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 -

## ベンゾジアゼピンの製造

(R) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 22 g の無水メタノール 40 ml 溶液中に、炭酸水素ナトリウム 2. 02 g と (1 S) - 10 - クロロ - 2 - ピネン 4. 1 g を加え、一夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 200 ml を加え酢酸エチル 200 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより標記化合物 2. 03 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

0. 82(3H, s), 0. 80~0. 92(1H, m), 1. 18(3H, s), 1. 41(9H, s), 2. 00~2. 06(2H, m),  
2. 15~2. 25(3H, m), 3. 68~3. 78(1H, m), 4. 38~4. 50(1H, m),  
5. 37~5. 42(1H, m), 5. 52(1H, d), 6. 92~7. 05(3H, m), 7. 08~7. 18(1H, m),  
7. 87(1H, brs)

## 工程 2

(3 R) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - [ (1 S) - 2 - ピネン - 10 - イル ] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造  
実施例 131 の工程 2 において、1 - (N - メチル - N - フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに (3 R) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブチルカルボニルアミノ - 5 - [ (1 S) - 2 - ピネン - 10 - イル ] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

0. 82(1H, d), 0. 82(3H, s), 1. 18(3H, s), 1. 69(2H, brs), 1. 98~2. 08(2H, m),

2. 15~2. 25(3H. m), 3. 28(1H. dd), 3. 38(1H. dd), 3. 45(1H. dd), 3. 56(1H. dd),  
3. 73(1H. dd), 5. 36~5. 43(1H. m), 6. 92~7. 18(4H. m), 7. 79(1H. s)

### 工程 3

(3R) - 1 - [2 - オキソ - 5 - [(1S) - 2 - ピネン - 10 - イル] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 131 の工程 3 において、1 - (N - メチル - N - フェニルカルバモイルメチル) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに (3R) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - [(1S) - 2 - ピネン - 10 - イル] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを、また 3 - アミノ安息香酸エチルの代わりに 3 - アミノ安息香酸 tert - ブチルを用い、実施例 131 の工程 3 と同様に操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

0. 81(3H. s), 0. 80~0. 92(1H. m), 1. 18(3H. s), 1. 56(9H. s), 2. 00~2. 08(2H. m),  
2. 15~2. 25(3H. m), 3. 37~3. 52(2H. m), 3. 66(1H. dd), 3. 71~3. 82(1H. m),  
4. 74(1H. ddd), 5. 38~5. 44(1H. m), 6. 18(1H. d), 6. 94~7. 10(3H. m),  
7. 13~7. 22(1H. m), 7. 28~7. 34(1H. m), 7. 59(1H. dt), 7. 77~7. 92(4H. m)

### 工程 4

1 - [(3R) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [(1S) - 2 - ピネン - 10 - イル] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 1 の工程 2 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ピバロイル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - [(3R) - 2 - オキソ - 5 - [(1S) - 2 - ピネン



-10-イル]-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアを、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノンの代わりにプロモメチル-tert-ブチルケトンを用い、溶媒をテトラヒドロフランからN, N-ジメチルアセトアミドにかえて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

0.75(1H, d), 0.83(3H, s), 1.23(9H, s), 1.25(3H, s), 1.56(9H, s),  
2.00~2.25(5H, m), 3.30~3.55(3H, m), 3.71~3.81(1H, m), 4.15(1H, d),  
4.74(1H, dt), 5.17(1H, d), 5.37~5.42(1H, m), 6.27(1H, d), 6.90(1H, s),  
6.97~7.10(3H, m), 7.15~7.28(2H, m), 7.52(1H, dq), 7.58(1H, dt),  
7.80(1H, t)

#### 工程 5

3-[3-[(3R)-1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-[(1S)-2-ピネン-10-イル]-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

実施例133の工程4において、1-[1-(2, 5-ジメチルチオフェン-3-イル)カルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに1-[(3R)-1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-[(1S)-2-ピネン-10-イル]-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、アモルファスの標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ :

0.78~0.92(1H, m), 0.84(3H, s), 1.27(3H, s), 1.29(9H, s), 2.02~2.27(5H, m),  
3.34~3.48(2H, m), 3.63(1H, dd), 3.70~3.80(1H, m), 4.10(1H, d).

4. 69(1H, ddd), 5. 22(1H, d), 5. 38~5. 44(1H, m), 7. 00~7. 12(3H, m),  
7. 18~7. 26(1H, m), 7. 31~7. 43(2H, m), 7. 60(1H, d), 7. 71(1H, s), 8. 19(1H, s),  
8. 34~8. 41(1H, m), 10. 80~11. 20(1H, br)

MS(FAB)m/z : 573(MH<sup>+</sup>), 79(base)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3376, 2969, 1725, 1647, 1555, 1219, 758

#### 実施例 1 5 7

3 - [ 3 - [ ( 3 R ) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 1 S , 2 R , 5 S ) - ピナン - 1 0 - イル ] - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸の製造  
3 - [ 3 - ( 3 R ) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - [ ( 1 S ) - 2 - ピネン - 1 0 - イル ] - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] 安息香酸 8 0 mg の乾燥テトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、酸化白金 8 mg を加え、常圧、室温で水素雰囲気下 1 時間 3 0 分間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣に、n - ヘキサン及びイソプロピルエーテルを加え粉碎し、濾取することによりアモルファスの標記化合物 5 5 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

0. 87(1H, d), 0. 97(3H, s), 1. 20(3H, s), 1. 30(9H, s), 1. 45~1. 72(3H, m),  
1. 80~1. 98(4H, m), 2. 26~2. 40(2H, m), 2. 92(1H, dd), 3. 21(1H, dd),  
3. 41(1H, dd), 3. 60~3. 70(1H, m), 4. 07(1H, d), 4. 69(1H, ddd), 5. 29(1H, d),  
6. 98~7. 12(3H, m), 7. 20~7. 28(1H, m), 7. 30~7. 42(2H, m), 7. 60(1H, d),  
7. 71(1H, s), 8. 21(1H, s), 8. 37(1H, dd), 10. 60~11. 20(1H, br)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3372, 2936, 1725, 1647, 1593, 1554, 1219, 756

#### 実施例 1 5 8

3 - [ 3 - ( 1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン -

## 3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

## 工程1

1-シクロヘキシルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1gのジメチルスルホキシド10ml溶液にプロモメチルシクロヘキシルケトン861mg、ヨウ化カリウム23mg、テトラn-ブチルアンモニウムブロミド27mg、炭酸カリウム464mgを加え、室温で一夜攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲルNH-DM1020(富士シリシア社製)酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)で精製し、標記化合物500mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 12~2.08(29H, m), 2.44~2.56(1H, m), 3.13~3.25(1H, m), 3.27(1H, dd),  
3.59(1H, dd), 4.14(1H, d), 4.37~4.48(1H, m), 4.90(1H, d), 5.54(1H, d),  
6.96~7.03(2H, m), 7.12~7.19(2H, m)

## 工程2

1-シクロヘキシルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

1-シクロヘキシルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン500mgのエタノール10ml溶液に4N塩酸-ジオキサン溶

液 10 ml を加え、50 °C にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して標記化合物 400 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.11~1.90(20H, m), 1.94~2.07(2H, m), 2.46~2.58(1H, m), 3.12~3.21(1H, m),  
3.22(1H, dd), 3.39(1H, dd), 3.51~3.60(1H, m), 4.05(1H, d), 5.02(1H, d),  
6.97~7.05(2H, m), 7.15~7.27(2H, m)

### 工程 3

1 - (1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3 - アミノ安息香酸 tert - ブチル 213 mg の乾燥テトラヒドロフラン 30 ml 溶液に 0 °C にて トリホスゲン 122 mg 加え、次いで トリエチルアミンを 0 °C にて 0.49 ml を 98  $\mu\text{l}$  ずつ 5 回に分けて 15 分かけて加えた。室温で 5 分間攪拌したのち、1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 395 mg の乾燥テトラヒドロフラン 10 ml 溶液を 0 °C にて加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、濾取し、標記化合物 570 mg を得た。収率 92 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.07~1.93(28H, m), 1.97~2.08(1H, m), 2.46(1H, tt), 3.14~3.25(1H, tt),  
3.38(1H, dd), 3.66(1H, dd), 4.29(1H, d), 4.72(1H, dt), 4.88(1H, d),  
6.13(1H, d), 6.97~7.06(3H, m), 7.15~7.21(2H, m), 7.24~7.31(1H, m),  
7.60(1H, d), 7.63(1H, d), 7.78(1H, t)

## 工程 4

3 - [ 3 - ( 1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸の製造

1 - ( 1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル ) ウレア 560 mg の塩化メチレン 5 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 5 ml 加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え結晶化させ、濾取し、標記化合物 330 mg を得た。

融点 : 220 ~ 222°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.05 ~ 2.05 (20H, m), 2.50 ~ 2.63 (1H, m), 3.16 ~ 3.50 (3H, m),

4.31 ~ 4.44 (2H, m), 4.89 (1H, d), 6.60 (1H, d), 7.02 ~ 7.15 (2H, m),

7.21 ~ 7.36 (3H, m), 7.46 ~ 7.52 (2H, m), 7.98 (1H, t), 9.01 (1H, s),

12.80 (1H, brs)

MS (FAB)  $m/z$  : 547 (MH $^+$ ), 569 (M+Ha) $^+$

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3351, 3291, 2932, 2857, 1727, 1689, 1651, 1553

## 実施例 159

3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロペンチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] 安息香酸の製造

## 工程 1

2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ( 2 - シクロペンチル - 1 - イル ) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン2, 77 gのジメチルホルムアミド20 ml溶液に炭酸水素ナトリウム1.68 g、3-ブロモシクロペンテン2.94 gを加え、50°Cで1時間攪拌した。放冷後、氷水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）で精製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化させ濾取することにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物1.9 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

1.40(9H, s), 2.10~2.26(2H, m), 2.38~2.53(2H, m), 3.15~3.26(1H, m),  
3.49~3.61(1H, m), 4.39~4.60(2H, m), 5.48(1H, d), 5.62~5.66(1H, m),  
5.93~5.98(1H, m), 6.91~7.01(2H, m), 7.10~7.20(2H, m), 7.47(1H, s)

## 工程2

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロペンテン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.8 gの乾燥テトラヒドロフラン20 ml溶液に酸化白金100 mgを加え、常圧、室温で水素雰囲気下2時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）で精製した。ジイソプロピルエーテルを加え結晶化させ、標記化合物1.2 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>) δ :

1.40(9H, s), 1.49~2.04(8H, m), 3.33(1H, dd), 3.51(1H, dd),  
3.59~3.70(1H, m), 4.30~4.42(1H, m), 5.51(1H, d), 6.94~7.04(2H, m),  
7.10~7.21(2H, m), 7.50(1H, s)

## 工程 3

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.1 g の N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml 溶液にプロモメチル-tert-ブチルケトン 684 mg、ヨウ化カリウム 26.4 mg、テトラ n-ブチルアンモニウムブロミド 30.8 mg、炭酸カリウム 528 mg を順に加え室温で 2 時間攪拌した。氷水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、n-ヘキサンを加えて結晶化させ濾取し、標記化合物 1.07 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC}\ell_3)\delta$  :

1.26(9H, s), 1.38(9H, s), 1.49~2.03(8H, m), 3.26(1H, dd), 3.45(1H, dd),  
3.59(1H, q), 4.25(1H, d), 4.31~4.42(1H, m), 5.22(1H, d), 5.57(1H, d),  
6.94~7.05(2H, m), 7.09~7.21(2H, m)

## 工程 4

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 158 の工程 2 において、1-シクロヘキシルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 28(9H, s), 1.50~2.04(10H, m), 3.16~3.27(2H, m), 3.47~3.64(2H, m),  
4.02(1H, d), 5.33(1H, d), 6.93~7.06(2H, m), 7.11~7.22(2H, m)

#### 工程 5

1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 158 の工程 3 において、1-シクロヘキシルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 22(9H, s), 1.46~2.03(17H, m), 3.37~3.52(2H, m), 3.53~3.66(1H, m),  
4.32(1H, d), 4.65(1H, dt), 5.13(1H, d), 6.13(1H, d), 6.97~7.12(3H, m),  
7.14~7.29(3H, m), 7.56~7.63(2H, m), 7.80(1H, t)

#### 工程 6

3 - [3 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4; 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 158 の工程 4 において、1 - (1-シクロヘキシルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに、1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベン



ゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 18(9H, s), 1.45~2.05(8H, m), 3.17~3.39(2H, m), 3.58~3.71(1H, m),  
4.26~4.37(1H, m), 4.41(1H, d), 5.18(1H, d), 6.62(1H, d), 7.01(1H, d),  
7.08~7.18(1H, m), 7.25~7.35(3H, m), 7.44~7.53(2H, m), 7.96~8.00(1H, m),  
9.01(1H, s), 12.5(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 507(MH<sup>+</sup>), 529(M+Na)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3367, 2870, 1719, 1690, 1655, 1557

#### 実施例 160

3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘプチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘプテン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 2.77 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸水素ナトリウム 1.6 g、3-プロモシクロヘプテン 3.33 g を加え、50°C で 1 時間攪拌した。放冷後、氷水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2）で精製した。ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、濾取し、ジアステレオマー混合物の標記化合物 2.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 22~2. 30(17H. m), 3. 24~3. 44(1H. m), 3. 78~3. 89(1H. m), 3. 90~4. 05(1H. m),  
4. 40~4. 57(1H. m), 5. 48~5. 57(1H. m), 5. 75~6. 17(2H. m), 6. 89~6. 99(2H. m),  
7. 06~7. 17(2H. m), 7. 48~7. 55(1H. m)

## 工程 2

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘブチル-1,  
3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 159 の工程 2 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-(2-シクロペンテン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒド  
ロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキ  
シカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘブテン-1-イル)-1, 3, 4, 5  
-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、  
標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 20~2. 10(21H. m), 3. 27~3. 40(2H. m), 3. 74(1H. dd), 4. 39~4. 50(1H. m),  
5. 53(1H. d), 6. 90~7. 18(4H. m), 7. 64(1H. s)

## 工程 3

1-tert-ブチルカルボニルアミノ-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボ  
ニルアミノ-5-シクロヘブチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1,  
5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 159 の工程 3 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニル  
アミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-  
ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ  
-5-シクロヘブチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾ  
ジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta :$

1. 20~2. 08(30H. m), 3. 24(1H. dd), 3. 26~3. 39(1H. m), 3. 68(1H. dd).

4. 12(1H. d), 4. 40~4. 52(1H. m), 5. 14(1H. d), 5. 56(1H. d), 6. 92~7. 00(2H. m),  
7. 02~7. 08(1H. m), 7. 11~7. 19(1H. m)

#### 工程 4

1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘ  
ブチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製  
造

実施例 158 の工程 2 において、1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 -  
オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3,  
4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに、1 - tert  
- ブチルカルボニルアミノ - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ  
- 5 - シクロヘブチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾ  
ジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC}\ell_3) \delta :$

1. 27(9H. s), 1. 32~2. 06(14H. m), 3. 18(1H. dd), 3. 27~3. 38(1H. m),  
3. 50(1H. dd), 3. 55~3. 65(1H. m), 4. 01(1H. d), 5. 27(1H. d), 6. 90~7. 01(2H. m),  
7. 04~7. 09(1H. m), 7. 13~7. 20(1H. m)

#### 工程 5

1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘブチル  
- 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル)  
- 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 158 の工程 3 において、1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 -  
オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2  
H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - tert - ブトキシカルボニルメチル  
- 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘブチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒド  
ロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を  
得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 21(9H, s), 1.30~2.08(21H, m), 3.30~3.41(2H, m), 3.74(1H, dd),  
 4.28(1H, d), 4.68~4.79(1H, m), 5.09(1H, d), 6.15(1H, d), 6.95~7.03(3H, m),  
 7.05~7.12(1H, m), 7.15~7.29(2H, m), 7.55~7.63(2H, m), 7.80(1H, t)

#### 工程 6

3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘ  
 プチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3  
 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 158 の工程 4 において、1 - (1 - シクロヘキシルカルボニルメチル  
 - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1,  
 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェ  
 ニル) ウレアの代わりに 1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ  
 - 5 - シクロヘプチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾ  
 ジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレ  
 アを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点 : 253~255°C(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta :$

1. 18(9H, s), 1.28~2.03(12H, m), 3.17~3.45(2H, m), 3.48~3.56(1H, m),  
 4.34~4.45(2H, m), 5.10(1H, d), 6.61(1H, d), 6.97~7.17(3H, m),  
 7.21~7.36(2H, m), 7.45~7.52(2H, m), 7.99(1H, t), 9.03(1H, s),  
 12.80(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 535(MH<sup>+</sup>), 557(M+Na)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3357, 2934, 2859, 1721, 1688, 1655, 1595, 1557

#### 実施例 161

3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロオ  
 クチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3

-イル) ウレイド] 安息香酸の製造

### 工程 1

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロオクテン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸水素ナトリウム 606 mg、3-ブロモシクロオクテン 1.36 g を加え、80°C で一夜攪拌した。放冷後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、濾取し、ジアステレオマー混合物の標記化合物 615 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1.24~2.32(19H, m), 3.30~3.45(1H, m), 3.59~3.81(1H, m), 4.13~4.30(1H, m), 4.32~4.52(1H, m), 5.23~6.02(3H, m), 6.91~7.26(4H, m), 7.41(1H, brs)

### 工程 2

2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロオクチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 159 の工程 2 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-シクロペンテニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロオクテン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC  $\ell_3$ )  $\delta$  :

1.26~2.03(23H, m), 3.29(1H, dd), 3.32~3.46(1H, m), 3.75(1H, dd).

4.38~4.49(1H, m), 5.51(1H, d), 6.90~6.96(2H, m), 7.03~7.18(2H, m),  
7.29(1H, s)

### 工程 3

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロオクチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 159 の工程 3 において、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロオクチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.26(9H, s), 1.31~2.03(23H, m), 3.21(1H, dd), 3.31~3.42(1H, m),  
3.65~3.74(1H, m), 4.12(1H, d), 4.38~4.50(1H, m), 5.14(1H, d), 5.56(1H, d),  
6.92~7.19(4H, m)

### 工程 4

1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロオクチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

実施例 158 の工程 2 において、1-シクロヘキシルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロオクチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 21~2. 00(25H, m), 3. 15(1H, dd), 3. 31~3. 42(1H, m), 3. 49~3. 67(2H, m),  
4. 01(1H, d), 5. 27(1H, d), 6. 91~7. 19(4H, m)

#### 工程 5

1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロオクチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 158 の工程 3 において、1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロオクチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 22(9H, s), 1. 25~2. 03(23H, m), 3. 13(1H, dd), 3. 33~3. 45(1H, m), 3. 76(1H, dd),  
4. 26(1H, d), 4. 65~4. 76(1H, m), 5. 10(1H, d), 6. 07(1H, d), 6. 88(1H, s),  
6. 94~7. 02(2H, m), 7. 07~7. 13(1H, m), 7. 15~7. 22(1H, m), 7. 24~7. 32(1H, m),  
7. 56~7. 65(2H, m), 7. 78(1H, s)

#### 工程 6

3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロオクチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 158 の工程 4 において、1 - (1 - シクロヘキシルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに 1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロオクチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾ

ジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブチルカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点：215~217°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.18(9H, s), 1.30~1.98(14H, m), 3.14~3.40(2H, m), 3.49~3.59(1H, m),

4.32~4.46(2H, m), 5.10(1H, d), 6.60(1H, d), 6.97~7.19(3H, m),

7.20~7.37(2H, m), 7.43~7.54(2H, m), 7.99(1H, s), 9.04(1H, s), 12.80(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 549(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3357, 2926, 1719, 1690, 1655, 1595, 1557

#### 実施例 162

5-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]イソフタル酸の製造

#### 工程 1

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-[3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]ウレアの製造

5-アミノイソフタル酸ジメチル 276mgの乾燥テトラヒドロフラン 30ml溶液に氷冷下トリホスゲン 147mgを加え、次いでトリエチルアミン 0.59mlを5回に分けて15分かけて加えた。室温で5分攪拌した後、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 450mgの乾燥テトラヒドロフラン 10ml溶液を氷冷下加えた。室温で1時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、結晶を濾取し乾燥させ、標記化合物 700mgを得た。収量 94%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:



1. 10~1.82(18H. m), 1.95~2.05(1H. m), 3.16~3.35(2H. m),  
 3.41~3.48(1H. m), 3.86(6H. s), 4.33~4.46(2H. m), 5.13(1H. d), 6.66(1H. d),  
 6.99~7.04(1H. m), 7.07~7.14(1H. m), 7.23~7.32(2H. m), 8.02(1H. t),  
 8.20(2H. d), 9.36(1H. s)

## 工程 2

5 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] イソフタル酸の製造

1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - [3, 5 - ビス (メトキシカルボニル) フェニル] ウレア 593 mg のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に水酸化リチウム・一水和物 420 mg の水溶液 20 ml を加え、50 °C で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸で酸性とし、クロロホルム : メタノール = 5 : 1 の混合溶媒で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルアルコールを加え結晶を濾取し、標記化合物 420 mg を得た。収率 74 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1.08~1.83(18H. m), 1.93~2.06(1H. m), 3.35~3.47(1H. m),  
 3.73~3.83(1H. m), 4.31~4.46(3H. m), 5.12(1H. d), 6.65(1H. d),  
 6.99~7.05(1H. m), 7.06~7.14(1H. m), 7.21~7.32(2H. m), 8.02(1H. t),  
 8.14(2H. d), 9.27(1H. s), 12.70(2H. brs)

MS(FAB)m/z : 565(MH<sup>+</sup>), 587(M+Na)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3347, 2936, 1717, 1692, 1649, 1609, 1561

## 実施例 163

2 - メチル - 5 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジ

アゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

### 工程 1

1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアの製造

2-メチル-5-アミノ安息香酸tert-ブチル 383mgの乾燥テトラヒドロフラン40ml溶液に氷冷下トリホスゲン205mgを加え、次いでトリエチルアミン825 $\mu$ lを5回に分けて15分かけて加えた。室温で5分間攪拌した後、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン600mgの乾燥テトラヒドロフラン10ml溶液を氷冷下加えた。室温で1時間攪拌後、氷水にあけ酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させ濾取し、標記化合物960mgを得た。収率97%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ :

- 1.10~2.04(28H, m), 2.36(3H, s), 3.15~3.31(2H, m), 3.42(1H, dd),  
 4.31~4.44(2H, m), 5.12(1H, d), 6.54(1H, d), 6.98~7.03(1H, m),  
 7.05~7.14(2H, m), 7.21~7.30(2H, m), 7.36(1H, dd), 7.70(1H, d),  
 8.90(1H, s)

### 工程 2

2-メチル-5-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

実施例158の工程4において、1-(1-シクロヘキシルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェ

ニル)ウレアの代わりに1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

融点: 222~224°C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.09~1.82(18H, m), 1.94~2.05(1H, m), 2.40(3H, s), 3.15~3.29(2H, m),

3.37~3.48(1H, m), 4.31~4.45(2H, m), 5.12(1H, d), 6.54(1H, d),

6.98~7.15(3H, m), 7.21~7.37(3H, m), 7.84(1H, d), 8.89(1H, s),

12.71(1H, brs)

MS(FAB) 535(M+H), 557(M+Na)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3360, 2932, 1719, 1694, 1661, 1541, 1499

#### 実施例 164

3-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

#### 工程 1

1-(2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

イソフタル酸モノベンジル 874 mgの乾燥ジオキササン 30 ml溶液にジフェニルホスホリルアジド 938 mg、トリエチルアミン 354 mgを加え 100°Cで1時間30分間攪拌した。放冷後、1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン 680 mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサ

= 1 : 3) にて精製し、標記化合物 890 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.04~2.03(10H, m), 3.14~3.25(1H, m), 3.38(1H, dd), 3.80(1H, dd),  
4.75(1H, dt), 5.31(2H, s), 6.33(1H, d), 6.93~7.00(2H, m),  
7.13~7.21(2H, m), 7.28~7.41(6H, m), 7.63~7.67(1H, m),  
7.87~7.92(2H, m), 8.00~8.04(2H, m)

### 工程 2

1 - (1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

1 - (2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-ベンジルオキシカルボニルフェニル) ウレア 800 mg のジメチルスルホキシド 10 ml 溶液にプロモ酢酸 tert-ブチル 503 mg、ヨウ化カリウム 23 mg、臭化テトラ n-ブチルアンモニウム 23 mg、炭酸カリウム 713 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリガケルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製し、標記化合物 970 mg を得た。収率 90 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDC } \ell_3) \delta$  :

1.05~2.04(19H, m), 3.11~3.23(1H, m), 3.38(1H, dd), 3.61(1H, dd),  
3.92(1H, d), 4.63(1H, d), 4.69~4.79(1H, m), 5.31(2H, s), 6.42(1H, d),  
7.02~7.42(11H, m), 7.63~7.69(2H, m), 7.90~7.94(1H, m)

### 工程 3

3 - [3 - (1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-

## 3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

1-(1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)ウレア 960 mgのエタノール 50 ml 溶液に 5%パラジウム炭素 300 mg 加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコールを加えて結晶化させ濾取し、標記化合物 450 mg を得た。

融点: 187~189°C(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ :

1.10~2.05(19H, m), 3.16~4.47(3H, m), 4.17(1H, d), 4.31~4.43(1H, m),

4.51(1H, d), 6.63(1H, d), 7.10~7.37(5H, m), 7.45~7.53(2H, m),

7.99(1H, t), 9.04(1H, s), 12.82(1H, brs)

MS(FAB)m/z: 537(MH<sup>+</sup>), 559(M+Na)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3360, 1738, 1692, 1649, 1545

## 実施例 165

(R)-(-)-3-[3-[1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸の製造

## 工程 1

(R)-(+)-1-[1-(2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例 143 の工程 7 において、プロモメチル tert-ブチルケトンの代わりに 2-プロモアセチルチオフェンを用い、溶媒を N,N-ジメチルアセトアミドにかえて、同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ :

1. 10~1.82(9H. m), 1.52(9H. s), 1.95~2.07(1H. m), 3.15~3.35(2H. m),  
 3.43(1H. dd), 4.43(1H. ddd), 4.94(1H. d), 5.48(1H. d), 6.60(1H. d),  
 7.07~7.37(6H. m), 7.44(1H. dt), 7.54(1H. dq), 7.90(1H. t), 8.08(1H. dd),  
 8.14(1H. dd), 9.04(1H. s)

$[\alpha]_D$  (C=1.067, CHC  $\ell_3$ ) : +15.1°

## 工程 2

(R) - (-) - 3 - [3 - [1 - (2 - テノイル) メチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレイド] 安息香酸の製造

実施例 133 の工程 4 において、1 - [1 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) カルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに (R) - (+) - 1 - [1 - (2 - テノイル) メチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

光学純度 : 99.0% ee 以上 (液体クロマトグラフィーにより測定)

MS(FAB)m/z : 547(MH<sup>+</sup>), 136(base)

$[\alpha]_D$  (C=1.01, CHC  $\ell_3$ ) : -14.1°

## 実施例 166

(R) - (-) - 2 - メチル - 5 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

(R) - (-) - 1 - (2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 -

-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアの製造

2-メチル-5-アミノ安息香酸tert-ブチル850mgの乾燥テトラヒドロフラン50ml溶液に氷冷下、トリホスゲン456mgを加え、次にトリエチルアミン1.85mlを0.37mlずつ5回に分け15分かけて加えた。室温で5分攪拌した後、(R)-(-)-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン1.04gを氷冷下加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルで結晶を洗浄し、標記化合物1.94gを得た。収率98%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1.10~2.03(19H, m), 2.37(3H, s), 3.16~3.35(2H, m), 3.51(1H, dd),

4.25~4.36(1H, m), 6.53(1H, d), 6.96~7.02(2H, m), 7.09~7.21(3H, m),

7.38(1H, dd), 7.72(1H, d), 8.93(1H, s), 9.83(1H, s)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} (\text{C}=1.15, \text{DMSO}) : -133^\circ$

## 工程2

(R)-(-)-1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアの製造

実施例143の工程7において、(R)-(-)-1-(2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに(R)-(-)-1-(2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-

tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{27}$  (C=1.08, CHCl<sub>3</sub>) : -64.1°

### 工程 3

(R) - (-) - 2-メチル-5-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

(R) - (-) - 1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレア 1.9 g の塩化メチレン 10 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテル : エタノール = 40 : 1 の混合溶媒 100 ml を加えて結晶化させ、濾取し、標記化合物 1.47 g を得た。収率 86%。

MS(FAB)m/z : 535(MH<sup>+</sup>), 557(M+Na)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3346, 2928, 2853, 1728, 1711, 1690, 1644, 1553, 1499

$[\alpha]_D^{23}$  (C=0.61, CHCl<sub>3</sub>) : -177°

光学純度 : 99.5%以上 (液体クロマトグラフィーで測定)

### 実施例 167

(R) - (-) - 3-[3-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

### 工程 1

(3R) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2シクロペンテン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造



実施例 159 の工程 1 において、(R) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて操作を行い、標記化合物を得た。

## 工程 2

(R) - (-) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロペンチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 159 の工程 2 において、2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2 - シクロペンテン - 1 - イル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに (3R) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2 - シクロペンテン - 1 - イル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.06, CHCl<sub>3</sub>) : -104°

## 工程 3

(R) - (-) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロペンチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

実施例 143 の工程 5 において、(R) - (-) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの代わりに (R) - (-) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロペンチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.19 ~ 1.34 (1H, m), 1.50 ~ 2.05 (9H, m), 3.22 ~ 3.39 (2H, m),

3.45 ~ 3.53 (1H, m), 3.59 ~ 3.71 (1H, m), 6.92 ~ 7.04 (2H, m), 7.10 ~ 7.21 (2H, m).

7.29(1H, s)

$[\alpha]_D^{27}$  (C=1.09, CHCl<sub>3</sub>) : -59.3°

#### 工程 4

(R) - (-) - 1 - (2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造。

実施例 143 の工程 6 において、(R) - (-) - 2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに (R) - (-) - 2-オキソ-3-アミノ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.07~1.20(1H, m), 1.35~2.05(16H, m), 3.21~3.43(2H, m),  
3.59~3.74(1H, m), 4.19~4.31(1H, m), 6.59(1H, d), 6.97~7.08(2H, m),  
7.13~7.25(2H, m), 7.32(1H, t), 7.43(1H, d), 7.54(1H, d), 7.91(1H, s),  
9.04(1H, s), 9.83(1H, s)

$[\alpha]_D^{26}$  (C=0.82, MeOH) :-106°

#### 工程 5

(R) - (-) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

実施例 143 の工程 7 において、(R) - (-) - 1 - (2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに (R) - (1) - 1 - (2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5

ーテトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_{D^{25}} (C=1.06, CHCl_3) : -14.5^\circ$

#### 工程 6

(R) - (-) - 3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]安息香酸の製造

実施例 143 の工程 8 において、(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロペンチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

MS(FAB)m/z : 507(MH<sup>+</sup>), 529(M+Na)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3350, 2969, 2870, 1727, 1696, 1646, 1611, 1565, 1495

$[\alpha]_{D^{26}} (C=1.00, CHCl_3) : -95.2^\circ$

光学純度 : 99% ee 以上 (液体クロマトグラフィーで測定)

#### 実施例 168

(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造

#### 工程 1

(R) - (-) - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

原料のラセミ体を光学活性体にする以外は実施例121の工程3と同様な操作を行い、標記化合物を得た。

$[\alpha]_{D^{23}} (C=1.05, CHCl_3) : -73.9^\circ$

### 工程2

(R) - (-) - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン塩酸塩の製造

(R) - (-) - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン) 2 gをエタノール15 mlに懸濁させ、4N塩酸-ジオキササン溶液10 mlを加え、50°Cで1時間攪拌した。放冷後、析出結晶を濾取しジオキササンで洗浄した。乾燥させ標記化合物1.6 gを得た。収率93%。

$[\alpha]_{D^{23}} (C=1.12, MeOH) : -10.4^\circ$

### 工程3

(R) - (-) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-メチルスルホニルアミノカルボニルフェニル)ウレアの製造

実施例15の工程3において、1-(N-フェニル-N-メチル)カルバモイルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの代わりに(R) - (-) - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1,

3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.10~1.83(18H, m), 1.94~2.05(1H, m), 2.85(3H, s), 3.17~3.47(3H, m),  
4.32~4.46(2H, m), 5.12(1H, d), 6.52(1H, d), 6.99~7.30(5H, m),  
7.44~7.54(2H, m), 7.75(1H, t), 8.84(1H, s), 12.60(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 636(M+K)  $^+$

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2934, 1725, 1660, 1545

$[\alpha]_D^{25}$  (C=0.82, CHCl $_3$ ) : -91.0 $^\circ$

#### 実施例 169

(R) - (-) - 3 - [3 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] フェニルチオ酢酸の製造

#### 工程 1

(R) - (-) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレアの製造

3-アミノフェニルチオ酢酸 395 mg のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に氷冷下トリホスゲン 184 mg を加え、次いでトリエチルアミン 0.75 ml を 0.15 ml ずつ 5 回に分け、15 分かけて加えた。室温で 5 分攪拌後、(R) - 1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 570 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を氷冷下で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル =

2 : 1) で精製し、標記化合物 1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 12~1.89(27H, m), 1.97~2.08(1H, m), 3.16~3.27(1H, m), 3.37(1H, dd),  
3.53(2H, s), 3.63(1H, dd), 4.23(1H, d), 4.66~4.77(1H, m), 5.14(1H, d),  
6.30(1H, d), 6.94~7.13(6H, m), 7.17~7.21(2H, m), 7.42(1H, t)

$[\alpha]_{\text{D}^{24}}(\text{C}=1.04, \text{CHCl}_3) : -56.0^\circ$

## 工程 2

(R) - (-) - 3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] フェニルチオ酢酸の製造

実施例 143 の工程 8 において、(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの代わりに (R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルメチルチオフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、アモルファスの標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

1. 10~1.82(18H, m), 1.92~2.02(1H, m), 3.15~3.45(3H, m), 3.49(2H, s),  
4.31~4.43(2H, m), 5.11(1H, d), 6.74~6.82(2H, m), 6.98~7.13(4H, m),  
7.20~7.34(3H, m), 9.05(1H, s), 12.50(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 605(M+K)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3370, 2932, 1725, 1655, 1593

$[\alpha]_{\text{D}^{23}}(\text{C}=1.00, \text{CHCl}_3) : -29.7^\circ$

## 実施例 170

(R) - (-) - 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル - ウレイド ) フェニル酢酸の製造

#### 工程 1

(R) - (-) - 1 - ( 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルフェニル ) ウレアの製造

実施例 1 4 3 の工程 6 において、3 - アミノ安息香酸 tert - ブチルの代わりに 3 - アミノフェニル酢酸 tert - ブチルを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 05~1. 89(18H, m), 1. 97~2. 09(1H, m), 3. 17~3. 28(1H, m), 3. 40(1H, dd),

3. 47(2H, s), 3. 85(1H, dd), 4. 73(1H, dt), 6. 33(1H, d), 6. 82~7. 06(3H, m),

7. 13~7. 28(4H, m), 7. 49~7. 54(1H, m), 8. 07(2H, s)

$[\alpha]_{\text{D}^{25}}(\text{C}=1.05, \text{CHCl}_3) : -171^\circ$

#### 工程 2

(R) - (-) - 1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルフェニル ) ウレアの製造

60%水素化ナトリウム 440 mg の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 50 ml 懸濁液に氷冷下 (R) - (-) - 1 - ( 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルフェニル ) ウレア 4. 93 g を加え、1 時間攪拌した。次にプロモメチル tert - ブチルケトン 1. 97 g を加え、室温にもどし 1 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3）で精製し、標記化合物  
5.07gを得た。収率86%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1.06~1.89(27H, m), 1.97~2.09(1H, m), 3.15~3.27(1H, m), 3.34(1H, dd),  
3.43(2H, s), 3.66(1H, dd), 4.23(1H, d), 4.70(1H, dt), 5.12(1H, d), 6.14(1H, d),  
6.83(1H, s), 6.86~6.92(1H, m), 6.95~7.04(2H, m), 7.07~7.24(5H, m)

$[\alpha]_{\text{D}^{24}}(\text{C}=1.03, \text{CHCl}_3) : -62.3^\circ$

### 工程 3

(R) - (-) - 3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]フェニル酢酸の製造

実施例143の工程8において、(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3 - tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3 - tert-ブトキシカルボニルメチルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$  :

1.05~1.81(18H, m), 1.91~2.02(1H, m), 3.13~3.42(5H, m),  
4.31~4.43(2H, m), 5.11(1H, d), 6.69(1H, d), 6.78(1H, d), 6.98~7.28(7H, m),  
8.92(1H, s), 12.50(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 535(MH<sup>+</sup>), 557(M+Na)<sup>+</sup>, 573(M+K)<sup>+</sup>

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3370, 2932, 1725, 1655, 1559

$[\alpha]_{\text{D}^{24}}(\text{C}=1.05, \text{MeOH}) : -64.6^\circ$



## 実施例 171

(R) - (-) - 5 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] - 2 - メチル安息香酸の製造

## 工程 1

(3R) - (-) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(3R) - 2 - オキソ - 3 - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 12.87 g のキシレン 200 ml 溶液にニトロベンゼン 22.16 g、10%パラジウム炭素 6 g を加え、1 時間 30 分間加熱還流した。反応液を放冷し、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をエタノール 30 ml に溶解し、4 N 塩酸 - ジオキサン溶液 20 ml を加え 50 °C で 1 時間攪拌した。放冷後、析出結晶を濾取し、2 - プロパノールで洗浄し、標記化合物の塩酸塩を得た。これをメタノール - 水の混合溶液に加熱溶解させ、放冷後、飽和重曹水を加え、中和させ、析出結晶を濾取し、水で洗浄した。乾燥させ、標記化合物 5.55 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.83(2H, brs), 3.41~3.53(2H, m), 3.89(1H, ABq), 6.62~6.68(2H, m),

6.74~6.81(1H, m), 7.08~7.25(6H, m), 9.87(1H, s)

[α] D<sup>23</sup> (C=1.00, DMSO) : -66.0°

## 工程 2

(R) - (-) - 1 - (2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 143 の工程 6 において、3 - アミノ安息香酸 tert - ブチルの代わりに 5 - アミノ - 2 - メチル安息香酸 tert - ブチルを用いて同様の操作を行い、標記

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta :$

1. 52(9H, s), 2. 37(3H, s), 3. 64(1H, dd), 4. 08(1H, dd), 4. 46~4. 57(1H, m),  
6. 62(1H, d), 6. 66~6. 84(3H, m), 7. 10~7. 42(8H, m), 7. 75(1H, d), 9. 01(1H, s),  
10. 14(1H, s)

$[\alpha] D^{22} (\text{C}=1.00, \text{CHCl}_3) : -192^\circ$

### 工程 3

(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル) ウレアの製造

実施例 170 の工程 2 において、(R) - (-) - 1 - (2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニルメチルフェニル) ウレアの代わりに (R) - (-) - 1 - (2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル) ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 23(9H, s), 1. 57(9H, s), 2. 47(3H, s), 3. 65(1H, dd), 4. 24(1H, dd), 4. 42(1H, d),  
4. 84~4. 95(1H, m), 5. 13(1H, d), 6. 14(1H, d), 6. 76~6. 89(4H, m),  
7. 05~7. 25(7H, m), 7. 37(1H, dd), 7. 67(1H, d)

$[\alpha] D^{23} (\text{C}=0.72, \text{CHCl}_3) : -111^\circ$

### 工程 4

(R) - (-) - 5 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベン

ゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]-2-メチル安息香酸の製造

実施例143の工程8において、(R)-(-)-1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレアの代わりに(R)-(-)-1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルフェニル)ウレアを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

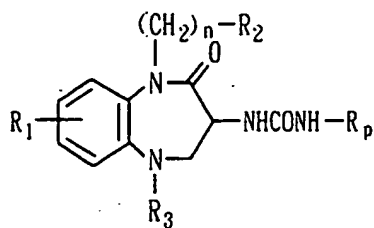
1.17(9H, s), 2.41(3H, s), 3.54~3.63(1H, m), 4.01(1H, dd), 4.52~4.63(1H, m),  
4.74(1H, d), 5.12(1H, d), 6.65(1H, d), 6.67~6.89(3H, m), 7.11~7.41(8H, m),  
7.88(1H, d), 8.97(1H, s), 12.70(1H, brs)

MS(FAB)m/z : 529(MH<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}(\text{C}=0.67, \text{CHCl}_3) : -269^\circ$

実施例122~171で得られた化合物の構造を表18~表24に示す。ただし、単に塩を製造する実施例は除いた。

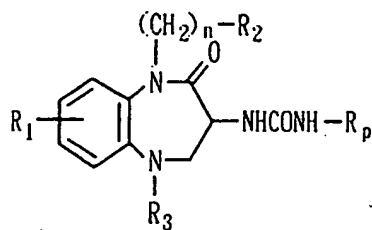
表 1 8



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
1 2 2	8-CH <sub>3</sub>				1
1 2 3	H				1
1 2 4	H				1
1 2 5 (*)	H				1
1 2 6 (*)	8-CH <sub>3</sub>				1
1 3 1	H				1

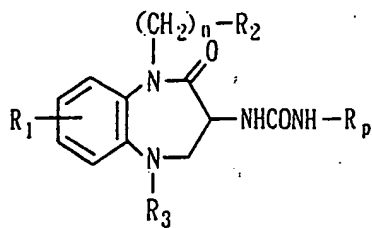
\* : 光学活性体

表 1 9



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
1 3 2	H				1
1 3 3	H				1
1 3 4	H				1
1 3 5	8-CH <sub>3</sub>				1
1 3 6	8-CH <sub>3</sub>				1
1 3 7	8-CH <sub>3</sub>				1

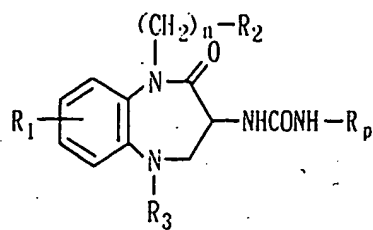
表 20



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
138	8-CH <sub>3</sub>				1
139	8-CH <sub>3</sub>				1
140 (*)	8-CH <sub>3</sub>				1
141 (*)	8-CH <sub>3</sub>				1
142 (*)	8-CH <sub>3</sub>				1
143 (*)	H				1

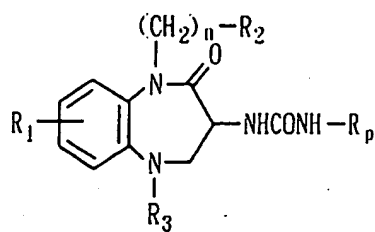
\* : 光学活性体

表 2 1



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
144	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
145	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
146	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
147	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
148	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
149	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
150	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1

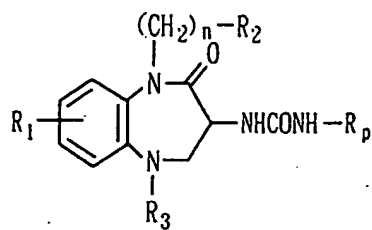
表 2 2



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
151	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
152	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
153	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
154	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
155	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
156	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1
157	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			1

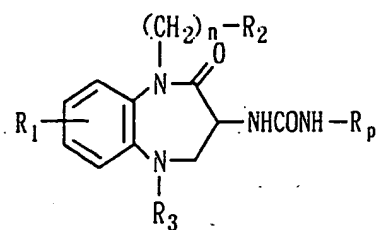


表 2 3



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
158	H				1
159	H				1
160	H				1
161	H				1
162	H				1
163	H				1
164	H				1

表 2 4



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>p</sub>	n
165 (*)	H				1
166 (*)	H				1
167 (*)	H				1
168 (*)	H				1
169 (*)	H				1
170 (*)	H				1
171 (*)	H				1

\* : 光学活性体

## 実施例 172

(-) - 3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸・(R) - (+) -  $\alpha$  - メチルベンジルアミン塩の製造

(±) - 3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸 1.03 g の 2 - プロパノール 20 ml 溶液に (R) - (+) -  $\alpha$  - メチルベンジルアミン 242 mg を加えた後、一夜攪拌した。析出結晶を濾取し、2 - プロパノールで再結晶して、標記化合物 220 mg を得た。

光学純度：99.7% ee 以上 (フリーベースとした後、液体クロマトグラフィーで測定)

## 実施例 173

(R) - (-) - 3 - [3 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] 安息香酸の製造

## 工程 1

(R) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(R) - 2 - オキソ - 3 - (N - tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 3.50 g を 4N 塩酸 - ジオキサソラン溶液 23.4 ml に溶解し、60°C で 1 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣に塩化メチレンと飽和重曹水を加え抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 2.20 g をアモルファスで得た。収率 85.9%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 12~1.94(10H. m), 2. 24(1H. s), 3. 19~3.77(4H. m), 6. 83(1H. s), 6. 96(1H. d),  
7. 12(1H. d), 10. 12(1H. s)

## 工程 2

(R) - 1 - (2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

3 - アミノ安息香酸 tert - ブチル 1. 63 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、内温 5 ~ 8 °C に冷却した。トリホスゲン 0. 91 g を、反応液に加え 5 分間攪拌した。その後、トリエチルアミン 4. 30 ml を 4 回に分けて加えた。室温で 10 分間攪拌した後、(R) - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2. 10 g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を反応液に加え 1 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 3. 28 g を得た。収率 86. 8 %。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 18~1.99(19H. m), 2. 24(3H. s), 3. 20~3.49(3H. m), 4. 26~4.31(1H. m),  
6. 57(1H. d), 6. 81(1H. s), 6. 96(1H. d), 7. 09(1H. d), 7. 32(1H. t), 7. 44(1H. d),  
7. 54(1H. d), 7. 92(1H. s), 9. 06(1H. s), 9. 78(1H. s)

## 工程 3

(R) - (-) - 1 - (1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - ブトキシカルボニルフェニル) ウレアの製造

(R) - 1 - (2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 1, 3, 4,

5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(4-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレア 500mgをN, N-ジメチルホルムアミド 5 mlに溶解し、内温 5°Cに冷却した。アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム 49mgを加え内温 5°Cにて30分間攪拌した。次いで、プロモメチル-tert-ブチルケトン 218mgを加え内温 5°Cにて1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)に付し標記化合物 200mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  :

0.83~1.99(28H, m), 2.27(3H, s), 3.16~3.31(3H, m), 4.34~4.40(2H, m),

5.10(1H, d), 6.58(1H, d), 6.83(1H, s), 7.06(1H, d), 7.17(1H, d), 7.32(1H, t),

7.43(1H, d), 7.53(1H, d), 7.90(1H, s), 9.03(1H, s)

$[\alpha]_{\text{D}^{27}}(\text{C}=1.3, \text{CHCl}_3) : -27.0^\circ$

#### 工程 4

(R) - (-) - 3 - [3 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド] 安息香酸の製造

(R) - (-) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - (4-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ウレア 100mgを塩化メチレン 1 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mlを加え室温にて30分間攪拌した。溶媒を留去した後、イソプロピルエーテルを加え、析出した粉末を濾取し標記化合物 50mgを得た。

$[\alpha]_{\text{D}^{27}}(\text{C}=0.26, \text{CHCl}_3) : -64.0^\circ$

#### 試験例 1

< CCK-Bレセプター結合試験 >

ハートレイ系雄性モルモットより大脳皮質を摘出し、50倍量の50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)にてホモジナイズ後、50000gで10分間遠心分離した。得られた沈さに対して同量の同緩衝液の添加と遠沈を2回繰り返した。最終的に得られた沈さを5mM塩化マグネシウム、1mM EGTA、0.25mg/mlバシトラシン、130mM塩化ナトリウムを含む10mM HEPES緩衝液(pH6.5、以下「溶媒」という。)でホモジナイズしたものをレセプター標品とした。

結合実験は、溶媒、終濃度1 $\mu$ MのCCK-8溶液又は試験化合物溶液50 $\mu$ lに、終濃度1.0nMの[<sup>3</sup>H]CCK-8溶液50 $\mu$ l及びレセプター標品(蛋白量800 $\mu$ g/tube)900 $\mu$ lを加え、25 $^{\circ}$ Cで2時間反応させた。反応終了後、反応液を0.1%BSA処置したワットマンGF/Bフィルターで吸引濾過し、直ちにフィルターを氷冷した50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)3mlで4回洗浄した。フィルター上の放射能濃度は、ACS-IIシンチレーターを加え、一昼夜放置後、液体シンチレーションカウンターで測定した。1 $\mu$ M CCK-8存在下での結合量を非特異的結合量とし、全結合量(CCK-8の代わりに溶媒を用いたもの)から非特異的結合量を差し引いた値を特異的結合量とした。[<sup>3</sup>H]CCK-8の特異的結合より化合物の結合阻害定数(K<sub>i</sub>値)を算出した。

結果を表25及び26に示す。

表 25. CCK-Bレセプター結合試験

試験化合物	K <sub>i</sub> 値 (nM)
実施例 1	6.47
実施例 4	1.11
実施例 10	6.87
実施例 13 (ラセミ体)	3.16
実施例 13 (+体)	1.16
実施例 15	0.99
実施例 16	2.14
実施例 33	0.14
実施例 35	0.61
実施例 46	0.70
実施例 49	5.02
実施例 56	1.42
実施例 61	0.98
実施例 62	0.79
実施例 70 (ラセミ体)	0.77
実施例 70 (-体)	0.36
実施例 71	2.88
実施例 72	1.57
実施例 78	0.18
実施例 80	2.62
実施例 81	0.56
実施例 87	1.39
実施例 88 (-体)	0.11

表 26. CCK-Bレセプター結合試験

試験化合物	K <sub>i</sub> 値 (nM)
実施例 93	1.29
実施例 94	1.62
実施例 95	2.26
実施例 97	1.59
実施例 101	1.13
実施例 104	0.59
実施例 105	1.33
実施例 109	1.81
実施例 114	9.43
実施例 120	0.75
実施例 121	1.20
実施例 125	0.43
実施例 143	0.63
実施例 151	2.86
実施例 157	1.97
実施例 168	0.21
実施例 169	0.1
L-365, 260	24.6

## 試験例 2

## &lt;ペンタガストリン刺激胃酸分泌抑制試験&gt;

雄性Sprague-Dawley (SD)系ラットを用いた。エーテル麻酔下にて、ラットに幽門結紮、十二指腸内カテーテル並びに胃瘻管の設置手術を行った。手術終了後、ラットをボールマンケージに入れ、ペンタガストリン15  $\mu$ g/kg/hr を尾静



脈から持続注入した。試験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム液（以下、「溶媒」という。）を用いて懸濁液とした。ペントガストリン注入開始より1時間後に、溶媒又は試験化合物を十二指腸内カテーテルより投与した。採取した胃液の酸度をオートタイトレーターを用いて測定し、これと胃液量との積を酸排出量とした。試験化合物投与1時間後から4時間後までの3時間の酸排出量について、次式を用いて酸排出抑制率を求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{溶媒投与群の酸排出量の平均値} - \text{化合物群の酸排出量の平均値}}{\text{溶媒投与群の酸排出量の平均値}} \times 100$$

結果を表27に示す。

表 27. 胃酸分泌抑制試験

試験化合物	投与量 (mg/kg)	酸排出抑制率 (%)
実施例 1	30	59.4
実施例 1 0	10	67.1
実施例 1 3 (ラセミ体)	3	80.9
実施例 1 3 (+体)	1	81.5
実施例 3 3	3	77.2
実施例 5 6	10	69.8
実施例 7 0 (ラセミ体)	3	76.5
実施例 7 0 (-体)	1	84.8
実施例 8 0	3	45.4
実施例 8 7	30	80.1
実施例 8 8 (-体)	1	68.4
実施例 8 9	30	87.8
実施例 9 4	30	93.3
実施例 9 5	1	49.0
実施例 1 0 1	3	78.0
実施例 1 0 4	1	58.0
実施例 1 0 9	1	54.0
実施例 1 1 3	30	75.7
実施例 1 1 4	30	89.7
実施例 1 1 8	30	88.3
実施例 1 2 0	30	88.3
実施例 1 2 1	0.3	47.0
実施例 1 4 3	0.1	54.6
実施例 1 6 6	0.3	51.2
実施例 1 6 8	1	58.9
実施例 1 6 9	1	75.2
L-365; 260	30	46.5

## 試験例 3

## &lt; CCK-Aレセプター結合試験 &gt;

ハートレイ系雄性モルモットより脾臓を摘出し、40倍量の1mM EGTA、30mM塩化マグネシウム、0.02%バシトラシン、0.02%大豆トリプシンインヒビター及び0.3Mショ糖を含む10mM PIPES緩衝液(pH6.5、以下「溶媒」という。)でホモジナイズし、ガーゼで濾過した後、50000gで10分間遠心分離した。得られた沈さに対し、再度同量の溶媒を加え遠心分離した。得られた沈さに40倍量の溶媒を加えホモジナイズしたものをレセプター標品とした。

結合実験は、溶媒、終濃度1 $\mu$ MのL-364,718(ディバゼパイド)溶液又は試験化合物溶液50 $\mu$ lに、終濃度0.2nMの[<sup>3</sup>H]L-364,718溶液50 $\mu$ l及びレセプター標品(蛋白量50 $\mu$ g/tube)900 $\mu$ lを加え、25 $^{\circ}$ Cで2時間反応させた。反応終了後、反応液を0.1%BSA(ウシ血清アルブミン)処置したワットマンGF/Bフィルターで吸引濾過し、直ちにフィルターを氷冷した10mM PIPES緩衝液(pH6.5)3mlで3回洗浄した。フィルター上の放射能濃度は、ACS-IIシンチレーターを加え、一昼夜放置後、液体シンチレーションカウンターで測定した。1 $\mu$ MのL-364,718存在下での結合量を非特異的結合量とし、全結合量(L-364,718の代わりに溶媒を用いたもの)から非特異的結合量を差し引いた値を特異的結合量とした。[<sup>3</sup>H]L-364,718の特異的結合より化合物の結合阻害定数(K<sub>i</sub>値)を算出した。

結果を表28に示す。

表 28. CCK-Aレセプター結合試験

試験化合物	K <sub>i</sub> 値 (nM)
実施例 14	13.2
実施例 28	14.3
実施例 33	244
実施例 70 (ラセミ体)	303
実施例 70 (-体)	255
実施例 87	120
実施例 88 (-体)	16.7
実施例 97	367
実施例 101	472
実施例 104	130
実施例 109	346
実施例 111	6.34
実施例 120	506
L-364, 718	0.64

#### 毒性試験

5. 5週齢のSD系雄性ラットを1群3匹として用いた。各実施例化合物を0.5%メチルセルロースに懸濁した後、それぞれ1000mg/kgを経口投与して1週間観察したところいずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

#### 製剤例1

実施例1の化合物	20g
乳糖	315g
トウモロコシデンプン	125g
結晶セルロース	25g

上記成分を均一に混合し、7.5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液200mlを加え、押出し造粒機により、直径0.5mmスクリーンを用いて顆粒とし、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥して顆粒剤とした。

## 製剤例2

実施例15の化合物	20g
乳糖	100g
トウモロコシデンプン	36g
結晶セルロース	30g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10g
ステアリン酸マグネシウム	4g

上記組成の成分を均一に混合し、単発打錠機にて直径7.5mmの杵で1錠200mgの錠剤とした。

## 製剤例3

実施例54の化合物	100mg
酢酸ナトリウム	2mg
酢酸(pH5.8に調整用)	適量
蒸留水	適量

計10ml/バイアル

上記処方で常法により注射剤とした。

## 製剤例4

実施例89の化合物	20g
乳糖	315g
トウモロコシデンプン	125g
結晶セルロース	25g

上記成分を均一に混合し、7.5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液200mlを加え、押出し造粒機により、直径0.5mmスクリーンを用いて顆粒と

し、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥して顆粒剤とした。

#### 製剤例 5

実施例 9 3 の化合物	20 g
乳糖	100 g
トウモロコシデンプン	36 g
結晶セルロース	30 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 g
ステアリン酸マグネシウム	4 g

上記組成の成分を均一に混合し、単発打錠機にて直径 7.5 mm の杵で 1 錠 200 mg の錠剤とした。

#### 製剤例 6

実施例 9 8 の化合物	100mg
酢酸ナトリウム	2 mg
酢酸 (pH5.8 に調整用)	適量
蒸留水	適量

計10ml/バイアル

上記処方で常法により注射剤とした。

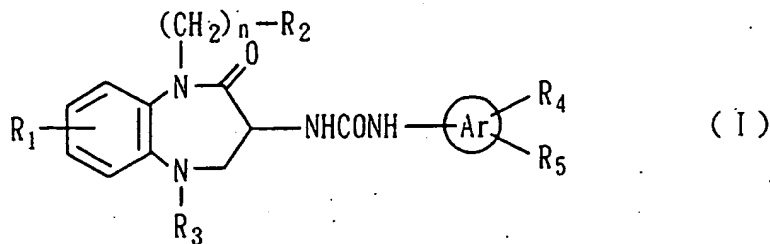
#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、優れたガストリン及び/又は CCK-B 受容体拮抗作用並びに強い胃酸分泌抑制作用を有し、かつ安全性も高いことから、それらの作用に関与する疾患、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、膵炎、Zollinger-Ellison 症候群、空洞G細胞過形成、基底部粘膜過形成、胆嚢炎、胆石発作、消化管運動障害、感応性腸症候群、ある種の腫瘍、摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、退薬症候などの治療、緩和、予防、及び鎮痛の誘導若しくはオピオイド系薬物による鎮痛誘導の増強など

の医療分野において広範に利用することができる。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 (I)



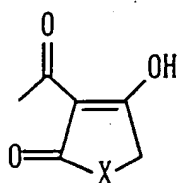
[式中、

$R_1$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示し；  
 $R_2$  及び  $R_3$  は同一又は異なって水素原子、低級アルケニル基、ハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、モノ若しくはジ低級アルコシアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、基-CH( $R_6$ ) $R_7$  (ここで、 $R_6$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルコシアルキル基、炭素数7~10の縮合環を有する飽和若しくは不飽和炭化水素基又は置換基を有していてもよいフェニル若しくは複素環基を示し、 $R_7$  は水素原子又は低級アルキル基を示す)、又は基-CO- $R_8$  (ここで、 $R_8$  はハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルコシアルキル基、アダマンチル基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基若しくは複素環基、又は基-N( $R_9$ ) $R_{10}$  (ここで、 $R_9$  及び  $R_{10}$  は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノアルキル基、フェニル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す)を示す)を示し；

$R_4$  及び  $R_5$  は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子が置換してもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキル基、アミノ基、ニトロ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニ



ルアミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基、テトラゾリル基、4-オキソオキサジアゾリニル基、下式



(式中、Xは酸素原子又は硫黄原子を示す)

で示される基、又は基 $-Y-COOR_{11}$  (ここで、Yは単結合、アルキレン、 $-O-$ アルキレン、 $-S-$ アルキレン、 $-SO-$ アルキレン、 $-CONH-$ 又は $-CONH-$ アルキレンを示し、 $R_{11}$ は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を示す)を示し;

Arは、芳香族炭化水素又は芳香族複素環を示し;

nは0~2の整数を示す]

で表される1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩。

2.  $R_2$ が基 $-COR_3$  (ここで $R_3$ は前記と同じ)で示される基である請求項1記載の化合物。

3. Arがベンゼン環であり、 $R_4$ 及び $R_5$ の少なくとも一方が、基 $-Y-COOR_{11}$  (ここでY及び $R_{11}$ は前記と同じ)で示される基である請求項1又は2記載の化合物。

4. 請求項1~3のいずれか1項記載の化合物を有効成分とする医薬。

5. 胃酸分泌抑制剤である請求項4記載の医薬。

6. ガストリン受容体拮抗剤である請求項4記載の医薬。

7. コレシストキニン(CCK)-B受容体拮抗剤である請求項4記載の医薬。

8. 摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群又は薬物摂取による依存症の予防・治療剤である請求項4記載の医薬。

9. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎又はZollinger-Ellison 症候群の予防・治療剤である請求項 4 記載の医薬。

10. 請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物と薬学的担体とを含有する医薬組成物。

11. 請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物の医薬としての使用。

12. 請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物の有効量をヒトを含む哺乳動物に投与することを特徴とするガストリン受容体及び／又はコレシストキニン (CCK) - B 受容体が関与する疾病の予防・治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04534

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D243/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D243/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 9518110, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), July 6, 1995 (06. 07. 95) & EP, 728748, A1	1 - 11
A	WO, 9425444, A1 (GLAXO SPA), November 10, 1994 (10. 11. 94) & EP, 698014, A1 & US, 5641775, A & JP, 8-509236, A	1 - 11
A	WO, 9424151, A1 (GLAXO INC.), October 27, 1994 (27. 10. 94) & EP, 694040, A1 & JP, 8-508743, A & US, 5585376, A & CN, 1120843, A	1 - 11
P	HIRST, G.C. et al., 'Discovery of 1,5- Benzodiazepines with peripheral Cholecystokinin(CCK-A) Receptor Agoist Activity. 2.' Journal of Medicinal Chemistry; Vol. 39, No. 26, (20. 12. 96) p. 5236-5245	1 - 11

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
  See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 9, 1998 (09. 03. 98)

Date of mailing of the international search report

March 17, 1998 (17. 03. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04534

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HIRST, G.C. et al., 'Discovery of 1,5-Benzodiazepines with peripheral Cholecystokinin(CCK-A) Receptor Agoist Activity. 1.' Journal of Medicinal Chemistry; Vol. 39, No. 2, (19. 01. 96) p. 562-569	1 - 11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04534

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 12  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
This claim falls under the category of methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy under the provisions of Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>o</sup> C07D243/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12  
 A61K31/55

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>o</sup> C07D243/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12  
 A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 9518110, A1 (塩野義製薬株式会社) 6.7月.1995 (06.07.95) & EP, 728748, A1	1~11
A	WO, 9425444, A1 (GLAXO SPA) 10.11月.1994 (10.11.94) & EP, 698014, A1 & US, 5641775, A & JP, 8-509236, A	1~11
A	WO, 9424151, A1 (GLAXO INC) 27.10月.1994 (27.10.94)	1~11

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー                  「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)                  「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献                  「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>
---	---

国際調査を完了した日 09.03.98

国際調査報告の発送日 17.03.98

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
 横尾 俊一 印  
 電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& EP, 694040, A1 & JP, 8-508743, A & US, 5585376, A & CN 1120843, A	
P	HIRST, G. C. et al. 'Discovery of 1,5-Benzodiazepines with peripheral Cholecystokinin(CCK-A) Receptor Agoist Activity.2.' Journal of Medicinal Chemistry;vol. 39, No. 26, (20. 12. 96) p5236-5245	1~11
A	HIRST, G. C. et al. 'Discovery of 1,5-Benzodiazepines with peripheral Cholecystokinin(CCK-A) Receptor Agoist Activity.1.' Journal of Medicinal Chemistry;vol. 39, No. 2, (19. 01. 96) p562-569	1~11

